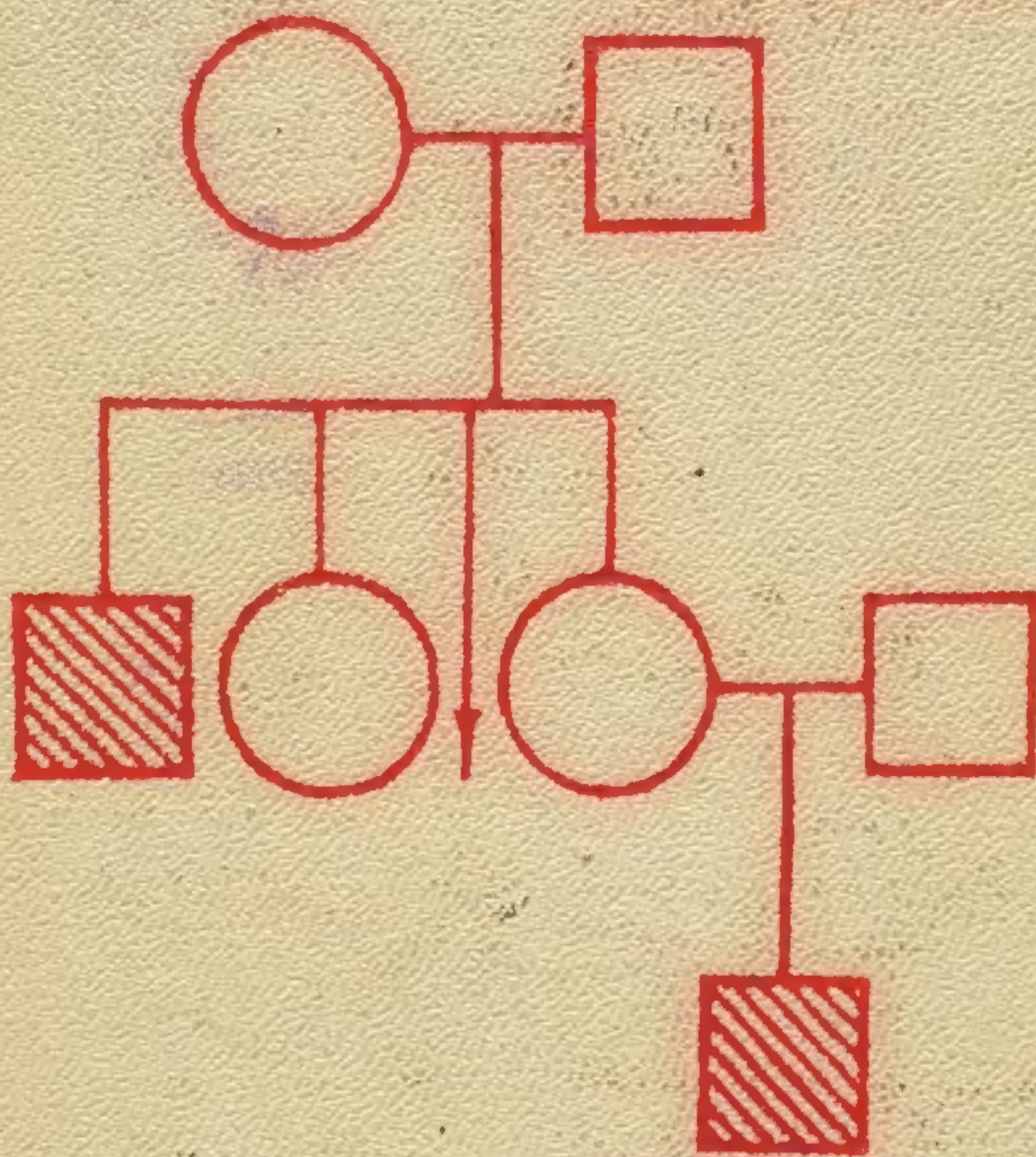


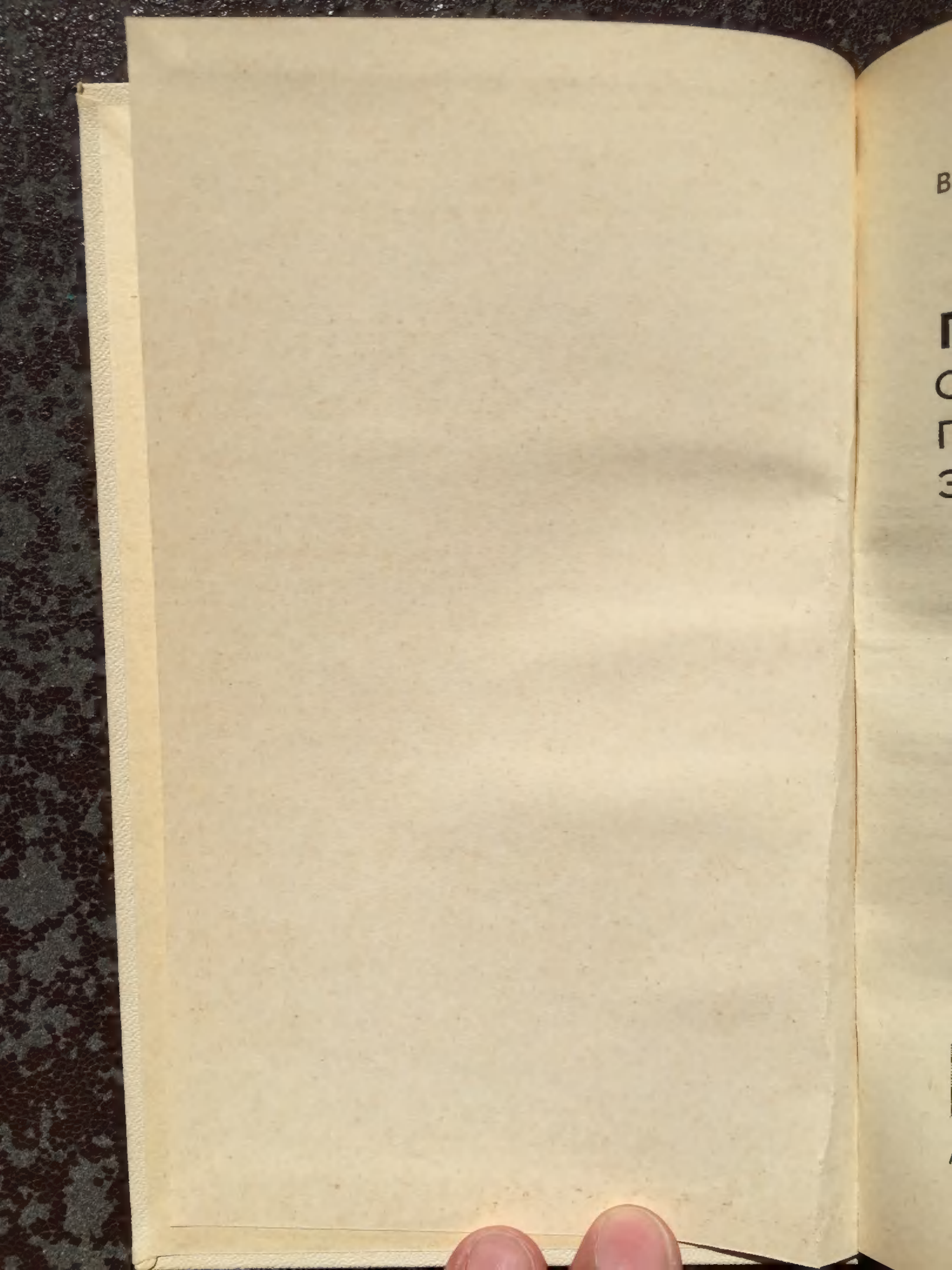
В.Л.ЭФРОИМСОН М.Г.ВЛЮМИНА

# генетика

олигофрений  
психозов  
эпилепсий









В. П. ЭФРОИМСОН, М. Г. БЛЮМИНА

**ГЕНЕТИКА**  
**ОЛИГОФРЕНИЙ,**  
**ПСИХОЗОВ,**  
**ЭПИЛЕПСИЙ**



МОСКВА. «МЕДИЦИНА». 1978



УДК 616.89-056.7

Генетика олигофрений, психозов, эпилепсий. В. П. ЭФРОИМСОН, М. Г. БЛЮМИНА. М., «Медицина», 1978, 244 с., ил.

Монография посвящена проблеме генетики психических заболеваний. Книга состоит из двух частей. Первая часть включает 6 глав. В ней отражено современное состояние проблемы олигофрении, генетики слабоумия, приводятся клинические, генетические, биохимические, цитогенетические аспекты отдельных дифференцированных форм олигофрении и некоторые аспекты медико-генетического консультирования семей,отягощенных умственной отсталостью. Вторая часть посвящена вопросам генетики шизофрении, маниакально-депрессивного психоза и эпилепсии. На основании критического анализа накопившихся в мировой литературе данных выдвигаются некоторые новые положения и подходы к изучению генетики психозов и судорожной готовности.

Авторы использовали в своей работе новейшие достижения отечественной и зарубежной науки, обширные данные литературы и свой собственный опыт. При изложении материала особое внимание уделялось вопросам клинического и генетического полиморфизма наследственных психических болезней.

Книга рассчитана на врачей-психиатров, детских психоневрологов, невропатологов, педиатров, генетиков, биохимиков.

В книге 22 рис., 29 табл., библиография — 386 названий.

Э 50400—183  
039(01)—78 67—78

© Издательство «Медицина». М., 1978.



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
 Часть I.      Наследственные формы олигофрений и их генетика. М. Г. БЛЮМИНА . . . . .	 7
Глава      I. Общие данные об олигофре- нии . . . . .	7
Глава      II. Генетика олигофрений . . . . .	37
Глава      III. Наследственные эмбрио- и фетопатии . . . . .	64
Глава      IV. Микроцефалия и связанные с ней проблемы . . . . .	107
Глава      V. Врожденные дефекты мета- болизма. Энзимопатическое слабоумие . . . . .	117
Глава      VI. Медико-генетическое кон- сультирование слабоумия . . . . .	161
Литература . . . . .	176
 Часть II.      Генетика психозов и эпилеп- сии. В. П. ЭФРОИМСОН . . . . .	 185
Глава      VII. Генетика шизофрении . . . . .	185
Глава      VIII. Генетика аффективных пси- хозов . . . . .	283
Глава      IX. Генетика эпилепсии . . . . .	296
Литература . . . . .	338



Авторы посвящают книгу  
своим учителям и друзьям  
академику АН СССР Б. Л. АСТАУРОВУ  
и заслуженному деятелю науки  
профессору Г. Е. СУХАРЕВОЙ.

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Высокая частота слабоумия, психозов и эпилепсии среди населения разных стран, тяжесть и длительность их течения, тяжелые социальные последствия этих заболеваний требуют непрерывных поисков методов лечения и предупреждения психических заболеваний. Однако если терапия может быть не только каузальной, но и симптоматической, то для разработки эффективных профилактических мероприятий необходимо точно знать причину болезни. Многочисленные исследования, посвященные изучению происхождения заболеваний психики, свидетельствуют о серьезной роли патологической наследственности в их возникновении. Несмотря на это генетическая природа многих форм слабоумия, психозов и эпилепсии и на сегодняшний день недостаточно ясна. Трудности изучения генетики психических болезней человека обусловлены их наследственным полиморфизмом. Каждая из психиатрических нозологических форм представляет собой сборную в этиологическом отношении группу состояний или процессов, имеющих сходные клинические проявления. Возможность генетической неоднородности психических болезней становится понятной, если представить себе морфологическую и функциональную сложность самой высокоорганизованной системы человеческого организма — центральной нервной системы. Формирование, развитие и деятельность ее контролируется колоссальным количеством генов, функционирующих в разных стадиях онтогенеза и в период зрелости центральной нервной системы. Нормальную психическую деятельность человека может обеспечить только правильное, согласованное во времени действие многочисленных локусов, отвечающих за закладку, формирование, развитие, функциональную полноценность мозга.



Число возможных мутаций в этих генах по существу необозримо. В то же время число известных психиатрических нозологических форм весьма ограничено. Это создает сложности в генетической дифференциации наследственных заболеваний психической сферы.

С точки зрения выделения отдельных клинических форм в наиболее выгодном отношении оказалась олигофрения. Феноменологические различия заболеваний, при которых может иметь место слабоумие, вызвали необходимость дифференциации умственной отсталости еще на ранних этапах ее изучения (кретинизм, монголоидный идиотизм и т. д.). Однако только при современном уровне развития клинической и теоретической медицины, а также биологии и генетики появилась возможность вплотную подойти к сложной проблеме расчленения наследственных олигофрений на отдельные нозологические формы. Усовершенствование техники генетических лабораторных исследований и включение в программу изучения олигофрении генеалогического анализа привело к тому, что сегодня известно большое число хромосомных болезней, более 100 наследственных дефектов метаболизма, множество мономерно наследующихся синдромов и заболеваний, при которых имеется недоразвитие мозга. Интенсивная дифференциация олигофрений создает благоприятные условия для разработки эффективных профилактических мероприятий, а также методов лечения, направленных на предупреждение поражения мозга у новорожденных с энзимопатиями. Большая роль в предупреждении рождения слабоумных детей принадлежит медико-генетическим консультациям.

Не меньшее бремя, чем слабоумие, представляют для человечества психозы и особенно шизофрения. Многочисленные исследования последних лет по генетике шизофрении привели не только к накоплению и без того обширных фактических данных, но и к возможности аналитического подхода к изучению этиологии и патогенеза этого тяжелого страдания.

Высокая частота шизофрении (около 0,85%), несмотря на ее отнесение отбором, может объясняться возникновением шизофренического процесса в результате мутирования любого из множества генов, обеспечивающих нормальное, нешизофреническое мышление. Каждый из этих генов обладает своим «полем действия» в какой-либо структуре мозга. Принцип топографической



локальности шизофренических поражений наряду с принципом многократного обеспечения нормальных функций мозга как целого объясняет неполноту и изменчивость проявления любого из разнообразных семейных предрасположений к шизофрении.

Имеются успехи и в области генетики аффективных психозов. Установлено, что между уни- и биполярными психозами существуют не только клинические, но и генетические различия. Этот вопрос будет подробно освещен в соответствующей главе.

Серьезные сложности представляет разделение повышенной судорожной готовности на различные наследственные формы. Неспецифичность основного клинического симптома болезни — судорожного припадка, колоссальное количество экзогенных агентов, способных привести к повышенной судорожной готовности, неоднородность наследственных форм эпилепсии значительно осложняют изучение генетики этого тяжелого заболевания. Среди генетически обусловленных эпилепсий особое место занимает мономерно-доминантная эпилепсия. Это заболевание проявляется у одних носителей патологического гена только пароксизмальным синдромом, у других — судорожными и бессудорожными пароксизмами, сочетающимися с эпилептическими изменениями личности, у третьих — только особыми характерологическими изменениями — эпилептоидностью. Мономерно доминантным путем наследуется и предрасположение к возникновению фебрильных судорог. При этом риск заболевания эпилепсией высок не только для самого пробанда, но и для его сибсов. Наряду с этим преобладает полигенная эпилепсия.

Учитывая, что в отечественной литературе не имеется специальных руководств или монографий, посвященных проблеме генетики психических болезней человека, авторы решили обобщить известные по указанному вопросу данные, используя не только литературные материалы, но и свой личный опыт. Особое внимание при изложении материала уделялось проблеме наследственного полиморфизма заболеваний психики, вопросам диагностики и медико-генетическому консультированию. Необходимо подчеркнуть, что создание настоящей монографии не было бы возможным без серьезных достижений отечественной клинической психиатрии и медицинской генетики последних лет. Предлагаемый вниманию чита-



телей труд ставит своей задачей ознакомление не только с фактическими данными, но также и с теоретическими основами современной медицинской генетики, опирающейся на генетику популяций, теорию естественного отбора, молекулярную биологию, биохимию, цитогенетику, а также успехи клинической медицины. Небольшой объем книги ограничил возможности авторов в изложении материала. Поэтому не все аспекты генетики психических болезней удалось осветить достаточно полно. Несмотря на это, авторы надеются, что монография будет полезной для врачей разных специальностей, медицинских генетиков и представителей других биологических дисциплин, и заранее благодарят всех, кто выскажет по поводу их труда критические замечания или пожелания.

Часть I  
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ  
И ИХ ГЕНЕТИКА

ГЛАВА I  
ОБЩИЕ ДАННЫЕ ОБ ОП

Проблема слабоумия  
времен глубокой дре  
сложный путь от чист  
умственной отсталост  
различных аспектов  
у людей. Во многих  
ний занимает одно из  
цинских проблем. Соз  
торых ведутся компл  
кие, психологические,  
исследования. Предст  
врачи, эмбриологи, ге  
иммунологи, психологи  
ты — изучают причины  
механизмы, лежащие  
вания и функциониров  
логические проявления  
просы профилактики,  
и социальной реабилит  
За последние годы  
придавать большое знач  
специальный отдел оли  
но-исследовательском  
ная комиссия, координ  
олигофрении.  
Объединив по призна  
ценности различные зае  
(малоумия), Е. Крепел  
эта группа со временем  
формы. Однако вряд ли  
можным так скоро. На  
биологии, генетики, те



## Часть I

### НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ОЛИГОФРЕНИЙ И ИХ ГЕНЕТИКА

#### ГЛАВА I ОБЩИЕ ДАННЫЕ ОБ ОЛИГОФРЕНИИ

Проблема слабоумия привлекает внимание ученых со времен глубокой древности и до наших дней. Пройден сложный путь от чисто мистического объяснения причин умственной отсталости до глубокого научного изучения различных аспектов интеллектуальной неполноценности у людей. Во многих странах мира проблема олигофрений занимает одно из ведущих мест среди других медицинских проблем. Созданы специальные институты, в которых ведутся комплексные медицинские, биологические, психологические, педагогические и социологические исследования. Представители разных специальностей: врачи, эмбриологи, генетики, биохимики, цитогенетики, иммунологи, психологи, дефектологи, логопеды, юристы — изучают причины олигофрений, патогенетические механизмы, лежащие в основе неправильного формирования и функционирования мозга, клинические и психологические проявления разных форм олигофрении, вопросы профилактики, а также педагогической, трудовой и социальной реабилитации больных.

За последние годы изучению олигофрении начали придавать большое значение и в нашей стране. Созданы специальный отдел олигофрении при Московском научно-исследовательском институте психиатрии, проблемная комиссия, координирующая исследования в области олигофрении.

Объединив по признаку интеллектуальной неполноценности различные заболевания в группу олигофрений (малоумия), Е. Крепелин отдавал себе отчет в том, что эта группа со временем должна распасться на отдельные формы. Однако вряд ли он думал, что это станет возможным так скоро. На основе современных достижений биологии, генетики, теоретической медицины расчлени-



ние сборной группы олигофрений на отдельные нозологические формы становится все более реальным. Соответственно возрастает важность подробного изучения различных аспектов не только олигофрений в целом, но и каждого отдельного заболевания, при котором нарушения интеллектуальной сферы являются единственным или чаще одним из симптомов. Тем не менее по вопросу олигофрений до сих пор имеется ряд разногласий, которые серьезно осложняют возможность сравнения результатов исследований, проведенных учеными разных стран. В первую очередь эти разногласия касаются самого понятия олигофрении.

### Понятие олигофрении

Понятие олигофрении до сих пор не унифицировано. За рубежом исследователи относят к олигофрении не только случаи общего психического недоразвития, но также текущие органические процессы, начавшиеся в детском возрасте, постпроцессуальные формы слабоумия, деменции посттравматического происхождения, нарушения развития психики, обусловленные социальной депривацией, соматогенные и психогенные задержки умственного развития. По мнению ряда исследователей, к олигофрении относятся все формы умственной отсталости, возникающие до 15—18-летнего возраста.

Четкое определение понятия олигофрении и отграничение ее от других форм интеллектуальной недостаточности принадлежит отечественным ученым.

Представления об олигофрении как об особой форме дизонтогений (болезней развития) впервые четко сформулировано Г. Е. Сухаревой (1965). При таком понимании олигофрении становится ясной необходимость отграничения заболеваний, при которых интеллектуальный дефект возникает в результате нарушения развития мозга, от слабоумия, связанного с повреждением (заболеванием, травмой и т. д.) полностью сформированной центральной нервной системы.

Подход к олигофрении как к дизонтогении позволяет перенести на группу болезней, характеризующихся общим психическим недоразвитием, закономерности возникновения других врожденных пороков. Соответственно появилась возможность хроногенного отграничения олигофрении. Так же как и любой порок развития, оли-



гофрения может возникнуть при воздействии патогенного агента на мозг только в период его морфологической и функциональной незрелости. В отличие от других органов и систем организма стадия формирования мозга не ограничивается только внутриутробным периодом, но захватывает также первые несколько лет постнатального развития. Поэтому об олигофрении можно говорить только в том случае, если поражение мозга происходит не позднее чем в первые 3 года жизни ребенка.

Ограничение времени действия патогенного агента фазой морфологического созревания центральной нервной системы подчеркивает основную патологическую сущность олигофрении: нарушение формирования и развития.

Для пороков развития характерно отсутствие прогрессивности. Это положение Г. Е. Сухарева перенесла и на олигофрению. Таким образом, появилась возможность отграничения олигофрений от других заболеваний, сопровождающихся слабоумием, не только на основании времени поражения мозга в онтогенезе, но и по характеру течения болезни.

Все вышеизложенное говорит о том, что диалектический подход к понятию «олигофрения» позволяет значительно сузить его границы и относить в эту группу только непрогрессирующие формы слабоумия, связанные с нарушением развития мозга.

М. С. Певзнер (1972) подчеркивает, что «из группы олигофрений следует исключить все прогрессивные формы слабоумия, постпроцессуальные деменции, временные и вторичные задержки психического развития, а также умственную отсталость, обусловленную социально-культуральными факторами».

Сложность отграничения олигофрений от прогрессивных заболеваний объясняется тем, что существует группа болезней, начинающихся чаще всего в первые месяцы жизни ребенка и имеющих отчетливо выраженную процессуальность в течение всей жизни больного или на протяжении ограниченного отрезка времени. К этим заболеваниям относятся проявляющиеся в раннем возрасте текущие дегенеративные процессы, в частности врожденные дефекты обмена веществ. По вопросу о правомерности включения энзимопатических форм слабоумия в группу олигофрений имеются существенные разногласия. Г. Е. Сухарева (1970) делит энзимопатическое



слабоумие на две группы: энзимопатические формы олигофрении и прогрессивные энзимопатические процессы. Первые включаются в группу олигофрений, вторые исключаются. Другие исследователи считают, что все энзимопатии должны быть исключены из группы олигофрений, несмотря на то что при некоторых из них фаза интенсивного нарастания церебральной патологии ограничена только первым годом жизни ребенка. Основанием для исключения энзимопатий из группы олигофрений, по нашему мнению, являются не только прогрессирующее поражение мозга, но и особенности психических расстройств, резко отличающиеся по своей структуре от резидуального олигофренического слабоумия.

Важнейшим клиническим критерием отграничения олигофренического слабоумия от других форм интеллектуальной неполноценности является тотальность и диффузность недоразвития психики больного. Согласно определению, данному Г. Е. Сухаревой (1965, 1970), «при олигофрении наряду с интеллектуальной недостаточностью всегда имеет место недоразвитие эмоционально-волевой сферы, речи, моторики и всей личности больного в целом». При этом ведущим психопатологическим симптомом является недоразвитие высших форм познавательной деятельности, и степень выраженности его в значительной мере определяет уровень недоразвития других психических функций.

По определению М. С. Певзнер (1972) «олигофрении характеризуются биологической неполноценностью мозга, главным образом наиболее сложных, поздно формирующихся в онтогенезе мозговых структур. Ведущим симптомом является недоразвитие высших форм познавательной деятельности, особенно мышления».

Следовательно, одним из критериев олигофрении является специфическая олигофреническая структура психического дефекта.

Клинические проявления олигофрений блестяще изложены в лекциях Г. Е. Сухаревой (1965), в ее последующих работах, в работах ее учеников, в книгах и статьях М. С. Певзнер и ее сотрудников, в исследованиях отечественных психологов. Подробно останавливаться на этом вопросе здесь мы не считаем возможным.

Таким образом, основными критериями для отграничения олигофрений от других форм слабоумия являются:

11  
нет  
дах  
2) не  
дуальн  
3) по  
дущем  
тельности

Распространен

Актуальность  
значительным  
приобретенное  
мой среди всех  
рушениями ум  
среди детей с н  
харева) и 8,8%  
лых, состоящих  
пансерах (Ран  
Распростран  
ным мировой с  
ных странах:

Стр

Англия  
Франция  
ФРГ  
Швеция  
Дания  
Норвегия (северный  
США  
Канада  
СССР

Частота умств  
ет не только в на  
одной и той же  
нения олигофрен  
также отчитаны



1) поражение мозга на различных этапах его онтогенетического развития (в антенатальном периоде, при родах или в первые 3 года жизни ребенка);

2) непрогредиентность болезненных явлений (резидуальный характер слабоумия);

3) тотальное недоразвитие психики больного при ведущем недоразвитии высших форм познавательной деятельности (структура психического дефекта).

### Распространение олигофрении

Актуальность изучения олигофрений объясняется их значительным распространением. Врожденное или рано приобретенное слабоумие является наиболее частой формой среди всех психических заболеваний. Больные с нарушениями умственного развития составляют до 20% среди детей с нервно-психической патологией (Г. Е. Сухарева) и 8,8% среди всех психически больных взрослых, состоящих на учете в психоневрологических диспансерах (Раппопорт, 1962).

Распространение олигофрений, по официальным данным мировой статистики, значительно варьирует в разных странах:

Страна	Частота олигофрении (%)
Англия	0,86—1,0
Франция	4,3
ФРГ	2,5—3,0
Швеция	0,61—1,8
Дания	1,0—1,33
Норвегия (северный изолят)	5,56
США	3,0—5,0
Канада	3,4
СССР	0,5

Частота умственной отсталости существенно варьирует не только в населении разных стран, но и в областях одной и той же страны. Неравномерность распространения олигофрении среди различных национальностей также отчетливо выражена. Различные показатели час-



тоты общего психического недоразвития ■ разных популяциях могут объясняться неодинаковыми диагностическими критериями, различной степенью выявляемости олигофрении среди детей младшего возраста, этническими особенностями популяций.

Низкая частота олигофрении в населении нашей страны, возможно, объясняется суженными рамками диагностики. Большое эпидемиологическое исследование Т. И. Гольдовской и А. И. Тимофеевой (1970) в четырех городах РСФСР показало, что распространение умственной отсталости может существенно различаться территориально. Так, в Кемерово частота олигофрении составляет 0,49%, в Туле — 0,43%, в Свердловске — 0,27%, в Саратове — 0,24%.

В исследовании авторов среди всех олигофренов 80,3% составили дебилы (больные с легкой степенью интеллектуального недоразвития), 15,9% — имбецилы и 3,8% — больные со слабоумием в степени идиотии. Результаты исследования Т. И. Гольдовской и А. И. Тимофеевой в отношении распределения больных олигофренией по тяжести интеллектуального дефекта полностью соответствуют данным зарубежных исследователей.

Частота олигофрении существенно различается в различных возрастных группах. Максимум ее приходится на первые годы обучения в школе (возрастная группа 7—10 лет).

Это обстоятельство легко объяснить выявлением больных с легкой интеллектуальной недостаточностью при предъявлении им школьных требований.

Т. И. Гольдовская и А. И. Тимофеева указывают, что в младшем школьном возрасте (7—10 лет) под наблюдение психиатров поступает почти половина больных олигофренией (49,6%). В то же время в ясельном и дошкольном возрасте выявление интеллектуально неполноценных детей крайне неполное. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости разработки унифицированных диагностических критериев олигофрении у детей младшего возраста. Внедрение их в педиатрическую и психиатрическую практику приведет к более полному выявлению больных ■ раннем возрасте, который является оптимальным для начала восстановительных мероприятий.

В зарубежных странах диагноз олигофрении часто ставится только на основании данных психометрическо-



го тестирования. Естественно, что при таких критериях отбора число умственно неполноценных лиц, с коэффициентом интеллектуальности ниже 70 вырастает весьма заметно. Итак, ■ США частота умственной отсталости среди детей, по данным Гинзберг и Брея, достигает 10%, во Франции — 12% (цит. по Д. Е. Мелехову, 1970). При этом среди умственно отсталых детей во Франции 50% составляют дети с нарушением слуха, речи, зрения, двигательной сферы, поведения, работоспособности. Приведенные данные говорят сами за себя и только подчеркивают прогрессивность дифференцированного подхода к различным дефектам у детей ■ нашей стране.

В последние годы и в зарубежной печати начали появляться работы, содержащие критические замечания ■ адрес сторонников глобального, недифференцированного подхода к диагностике умственной отсталости только на основании данных психометрического тестирования. Некоторые американские психиатры оспаривают официальные сведения о частоте олигофрении в США, считая, что причина завышения показателей распространения интеллектуальной неполноценности в населении страны базируется на ошибочной диагностике, а также на недоучете ряда обстоятельств:

1) диагноз умственной отсталости устанавливается обычно в детстве и остается неизменным в течение всей последующей жизни;

2) существует ошибочное представление о том, что смертность среди умственно отсталых такая же, как и среди интеллектуально полноценных;

3) при оценке интеллектуальных возможностей ребенка по психометрическим тестам не принимаются во внимание возможности его дальнейшего развития.

Обоснованность приведенных возражений очевидна. Смертность среди больных олигофренией безусловно выше, чем среди здорового населения, за счет гибели детей с тяжелым недоразвитием мозга. Кроме того, среди умственно отсталых повышена частота несчастных случаев из-за недостаточной оценки ими опасных ситуаций.

Серьезно также возражение в отношении недоучета возможной динамики развития и социальной адаптации лиц, у которых в детском возрасте имела задержка умственного развития.

При перерасчете частоты олигофрении с учетом предполагаемых ошибок на 100 000 населения величина ее в



США составила 1%. На долю пограничной и легкой умственной отсталости пришлось 75%, среднетяжелой — 20% и тяжелой — 5% случаев общего психического недоразвития. Анализ выявляемости заболевания по возрастам показал, что до пятилетнего возраста диагностируют только 6,9% случаев олигофрении, с 6 до 19 лет — 68,8%, после 20 лет — 24,3%.

Аналогичные результаты были получены и в Англии, где частота олигофрении среди детей школьного возраста достигает 3%. Обширное исследование распространения олигофрении среди взрослого населения этой страны не подтвердило ожидаемую на основании результатов обследования школьников частоту общего психического недоразвития. Показатель распространения олигофрении среди взрослых составил только 1%.

Таким образом, даже в высокоразвитых странах дети, страдающие олигофренией, редко выявляются до поступления в школу. Диагноз олигофрении в раннем и младшем возрасте устанавливают главным образом тем детям, у которых имеются грубое недоразвитие мозга и явные нарушения психического развития. Более легкие случаи интеллектуальной неполноценности остаются нераспознанными не только в раннем, но часто и в дошкольном возрасте. Причиной этого могут служить недостаточная критичность родителей, а также неумение врачей оценить психическое состояние маленького ребенка.

Среди детей школьного возраста выявляемость олигофрении резко возрастает. В то же время различные формы интеллектуальных нарушений у детей данной возрастной группы дифференцируются недостаточно. По-видимому, причиной такого подхода к диагнозу олигофрении у школьников является то обстоятельство, что основным критерием недоразвития психики для них является невозможность обучения по программе массовой школы. В связи с тем что диагноз олигофрении у детей школьного возраста базируется главным образом на педагогических, а не на медицинских критериях, в эту группу могут быть ошибочно включены дети с текущими церебральными процессами, с постпроцессуальным слабоумием, с различными формами нарушений интеллектуальной деятельности и работоспособности, а также с другими дефектами, мешающими нормальному восприятию учебного материала.



## Общие вопросы этиологии олигофрений

В ходе развития учения об олигофрениях не раз менялись взгляды на происхождение интеллектуальной неполноценности. В средние века, в период процветания инквизиции, слабоумие считалось признаком вселения в человека «злого духа». Ряд ученых еще в прошлом веке рассматривали слабоумие как атавистический симптом. Материалистические взгляды на этиологию олигофрений окончательно утвердились только в настоящем столетии. Сейчас ни у кого не вызывает сомнений, что олигофрения — это болезнь, материальным субстратом которой является мозг.

Однако даже в период материалистического подхода к происхождению олигофрений намечались периоды переоценки этиологической роли различных факторов. Еще совсем недавно в нашей стране переоценивали значение внешних воздействий в антенатальном поражении плода и недооценивали, а иногда совсем не принимали во внимание патологическую наследственность. В последние 20 лет в связи с усовершенствованием техники цитогенетических и биохимических исследований, а также благодаря тесному союзу клиницистов и биологов в изучении олигофрений наши знания о причинах врожденного или рано приобретенного слабоумия значительно расширились.

Растянутый во времени срок формирования мозга создает условия для высокой чувствительности центральной нервной системы к любым неблагоприятным воздействиям на протяжении длительного периода (от первых недель эмбриогенеза до конца первых 3 лет жизни). Возможность нарушения нормального хода развития в ответ на любое патогенное воздействие определяет этиологическую гетерогенность олигофрений и обуславливает значительные трудности в выделении ведущего этиологического фактора из всего комплекса разнообразных воздействий, которым может подвергаться плод или маленький ребенок.

Все причины недоразвития мозга можно разделить на две большие группы: эндогенные (генетические) и экзогенные (внешнесредовые). Длительность развития мозга в онтогенезе делает его легко уязвимым для различных вредностей, в частности для любых патогенных агентов внешней среды. С другой стороны, морфоло-







Роль внутриутробной инфекции в происхождении олигофрении также, по-видимому, несколько преувеличена. Тщательное изучение тератогенного эффекта различных вирусных инфекций матери показало, что наиболее поражающее действие оказывают те заболевания, которые редко наблюдаются у взрослых (краснуха, эпидемический паротит и корь). Высокий тератогенный эффект дает эпидемический гепатит (болезнь Боткина), который редко носит характер тотальной эпидемии. При такой же массовой вирусной инфекции, как грипп, поражение плода наблюдается редко (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Тератогенный эффект разных вирусов (заболеваний)

Заболевание (вирус)	Средний показатель тератогенного эффекта (по данным литературы) в %
Краснуха	25,0
Эпидемический паротит	22,0
Корь	16,0
Инфекционный гепатит	13,0
Ветряная оспа	12,0
Полиомиелит	2,9
Грипп	2,5

Слабый тератогенный эффект вируса гриппа подтверждается наблюдениями отечественных исследователей.

В отношении наиболее опасной для плода инфекции — краснухи — успешно разрабатывают профилактические мероприятия. В странах, где нередки эпидемии краснухи среди взрослого населения, производят массовую профилактическую вакцинацию против этой инфекции всех женщин детородного возраста.

Повреждение плода могут вызвать внутриутробные интоксикации различными химическими агентами и, в частности, лекарственными препаратами. В этом отношении чрезвычайно поучительна история с талидомидом. Опасно для развивающегося плода длительное соприкосновение матери, особенно в первом триместре беременности, с химическими тератогенами: органическими растворителями, кислотами и т. д. Опасны для потомства



также различные физические воздействия внешней среды: ионизирующая радиация, токи высокой частоты, ультразвук и др. Отстранение женщин от работы с химическими и физическими вредностями с первых недель беременности является необходимым условием антенатальной охраны плода. Не следует забывать и того, что некоторые агенты внешней среды могут обладать не только тератогенным, но и мутагенным эффектом.

Необходимо осторожно относиться и к природовой патологии как к возможной причине олигофрении у ребенка. Имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что внутриутробные гипоксии, природовые асфиксии, нарушения церебрального кровообращения у новорожденных и родовые травмы чаще наблюдаются при родах аномальным, чем здоровым, ребенком. По данным М. А. Репиной и И. М. Таганова (1968), преждевременные роды встречаются в анамнезах здоровых детей в 5,5% случаев, а при пороках развития центральной нервной системы у новорожденного — в 42,1%. Недоношенными рождаются 25,6% детей с болезнью Дауна. Поздние токсикозы беременности в анамнезах здоровых детей отмечены в 18% случаев, а при беременности аномальным плодом — в 30—40% случаев. Тазовые предлежания также наблюдаются в 3 раза чаще в анамнезах детей с врожденными пороками центральной нервной системы, чем здоровых новорожденных.

Одной из наиболее частых причин олигофрений постнатального происхождения являются нейроинфекции.

Тяжелые интоксикации и черепно-мозговые травмы первых лет жизни встречаются в анамнезах детей с олигофренией значительно реже.

В зарубежной литературе последних лет уделяется большое внимание роли нарушений питания ребенка (в первые годы жизни) в развитии умственной отсталости. Обнаружено, что в Южной Африке дети, имевшие в раннем детстве тяжелые дистрофические расстройства, несмотря на восстановление в последующие годы физического состояния, отставали в умственном развитии от сверстников. Их IQ (коэффициент интеллектуальности) к школьному возрасту оказался на 20 единиц ниже, чем у детей, которые в раннем возрасте не страдали истощением. Аналогичные результаты получены в Мексике и Гватемале.



Основанием для предположения о возможности возникновения умственной отсталости в связи с алиментарными гипотрофиями и дистрофиями в грудном возрасте явились пневмоэнцефалографические исследования истощенных детей младшего возраста. Эти исследования показали, что почти у половины из них имеется различная степень кортикальной или субкортикальной атрофии. Несмотря на то что проблема алиментарных дистрофий у детей для нашей страны давно утратила актуальность, случаи тяжелых гипотрофий, развивающихся в связи с истощающими инфекционными заболеваниями и дисферментозами, должны настораживать врачей в отношении возможных последствий со стороны нервно-психической сферы.

Неблагоприятные воздействия внешней среды не всегда являются непосредственной причиной поражения мозга ребенка или плода. В ряде случаев они выступают как факторы, способствующие выявлению наследственной патологии или утяжеляющие ее течение.

Наконец, имеется группа олигофрений мультифакториального происхождения. Причиной нарушения развития мозга в этих случаях являются как внешнесредовые, так и генетические факторы. Установить, какой из них является первопричиной поражения мозга, а какой — необходимым условием для реализации патогенного действия, чрезвычайно трудно.

Таким образом, взаимоотношения наследственности и среды в происхождении олигофрений весьма сложны и выделение ведущего этиологического фактора не всегда возможно.

### **Закономерности формирования клинической картины олигофрений**

Так же как и при других пороках развития, в формировании клинической картины олигофрении большее значение имеет стадия онтогенеза, в которой произошло патогенное воздействие, чем характер повреждающего фактора. Поэтому при воздействии на одну и ту же фазу развития организма наследственные и ненаследственные патогенные агенты могут привести к клинически сходным синдромам.

Согласно классификации Г. Е. Сухаревой, все олигофрении по времени возникновения поражения можно



разделить на три большие группы: пренатальные, природовые и постнатальные. Как и при других болезнях развития, клинические проявления олигофрений формируются в строгом соответствии со стадией онтогенеза, на которой имело место воздействие патогенного агента. Любые патогенные факторы, воздействуя на организм в период его развития, особенно резко нарушают формирование тех органов и систем, которые к моменту поражения еще не закончили своего формирования.

Пренатальные олигофрении — врожденное слабоумие, возникшее в связи с нарушением формирования мозга во внутриутробном периоде. По времени патогенного воздействия они могут быть разделены на две подгруппы: *эмбриопатии* — поражение организма в первые 12 нед беременности, в период эмбриогенеза, и *фетопатии* — поражение организма или изолированно мозга в период с 13-й недели беременности до рождения, т. е. в период фетогенеза.

Эмбриональный период развития характеризуется интенсивными формообразовательными процессами. Поэтому поражения организма в стадии эмбриогенеза манифестируют симптомами, свидетельствующими о нарушении нормального хода морфогенеза, — дизморфиями. Эмбриональные олигофрении представляют собой, таким образом, дизморфию мозга и являются чаще всего только одним из симптомов эмбриопатий.

Период фетогенеза характеризуется морфологическим и функциональным совершенствованием систем организма и их функциональной интеграцией. Поражения плода соответственно не могут привести к множественным или даже изолированным порокам формирования органов, но могут сказаться на формировании систем организма и их функциональном становлении.

Олигофрении природового и постнатального происхождения отличаются от пренатальных тем, что к моменту воздействия патогенного агента на ребенка весь его организм, за исключением центральной нервной системы, является полностью сформированным. Поэтому при поражениях в период родов или в первые годы жизни наблюдаются, как правило, изолированные дизонтогении мозга.

Действие повреждающих агентов на развивающийся организм принципиально отличается от их действия на



взрослый организм. Наиболее серьезным достижением патологической эмбриологии, объясняющим причину этих отличий, является учение о критических периодах развития (А. П. Дыбан, 1959; П. Г. Светлов, 1962). В критические периоды, характеризующиеся интенсивной клеточной дифференцировкой, организм в целом или отдельные органы обладают особенно высокой чувствительностью к действию патогенных агентов. В настоящее время установлено, что критическими периодами развития для всего организма являются начальные фазы периодов имплантации и плацентации. Поражение в этих периодах чаще всего приводит к гибели эмбриона. Выжившие же эмбрионы в дальнейшем развиваются искаженно. Кроме общих для всего организма критических периодов развития, существуют критические фазы формирования для каждого органа. При этом стадии интенсивной клеточной дифференцировки различных органов могут не совпадать во времени. Помимо этого, каждая стадия развития также имеет свои критические периоды (Willer, 1954).

Период эмбриогенеза, охватывающий первые 3 мес беременности, можно разделить на две стадии: стадию раннего эмбриогенеза — первые 7—8 нед беременности, до вступления эмбриона в стадию органогенеза, и стадию позднего — совпадающего с большим органогенезом (8—12 нед беременности). Поражения плода в этих стадиях могут существенно различаться. В соответствии с этим эмбриопатии целесообразно делить на ранние и поздние. Поражения в период раннего эмбриогенеза, как правило, касаются всего эмбриона в целом и ведут к множественным порокам и заметному изменению внешнего вида ребенка. При поздних же эмбриопатиях внешний вид ребенка может существенно не страдать, но могут возникнуть изолированные или сочетанные пороки развития плода.

В период эмбриогенеза начинаются в основном завершаются процессы гистогенеза и морфогенеза. Поэтому патология эмбриона может проявляться в виде гистодисплазий и морфодисплазий (Robert, 1974; Laurent, 1974). К первым относят пороки развития тканей, ко вторым — пороки формирования органов. Морфодисплазии могут возникнуть как в результате патогенных влияний внешней среды, так и вследствие изменений в генетическом аппарате плода. Гистодисплазии всегда являются



наследственными заболеваниями с прогрессирующим течением. Они чаще всего обусловлены мономерными доминантными мутациями, ведущими к нарушению синтеза тканевых белков. Эти заболевания проявляются в постнатальном периоде и лишь немногие из них сопровождаются поражением мозга. Таким образом, для возникновения олигофрений главное значение имеют морфодисплазии.

Патогенетическая сущность морфодисплазий заключается в остановке развития одного или ряда органов или в нарушении координации развития разных органов во времени. Фенотипический эффект морфодисплазий зависит главным образом от стадии эмбриогенеза, ■ которой реализовалось патогенное воздействие. В формировании клинических проявлений эмбриопатий значительную роль играет и весь генотип плода в целом.

Таким образом, нетрудно себе представить, что соматические проявления олигофрений эмбрионального происхождения в значительной мере отражают стадию развития, в которой реализовалась внешнесредовая или генетическая вредность. Недоразвитие мозга или искаженное формирование его являются одним из наиболее частых симптомов эмбриопатий. Возникающее в связи с этим слабоумие имеет тотальный, непрогредиентный характер и чаще всего достигает глубокой степени.

Формирование клинических проявлений эмбриопатий в зависимости от времени воздействия патогенной вредности предусматривает возможность возникновения клинически сходных синдромов при внешнесредовых и генетических поражениях эмбриона. Сходный фенотипический эффект может возникнуть также при действии на одну и ту же стадию развития разных мутаций. Следовательно, эмбриопатии представляют собой этиологически и, главное, генетически неоднородную группу болезней развития.

В период фетогенеза плод вступает почти полностью сформированным. Поэтому поражения во II и III триместрах беременности не ведут к возникновению выраженных пороков развития органов. В фетальном периоде формируются, организуются ■ функционально совершенствуются системы организма. В ранних стадиях развития плода, в фазе функциональной активности, поражение его может привести к врожденной недостаточности функции ряда органов и к нарушению формирования отдель-



ных систем. Фенотипические проявления олигофрений, обусловленных ранними фетальными поражениями, могут включать изменения внешнего вида плода, связанные с нарушениями процессов окостенения, с нарушением развития мышечной системы или с задержкой формирования поздно развивающихся органов (например, зубов, дуги твердого неба), но могут и не сопровождаться выраженными морфологическими нарушениями. В стадии позднего фетогенеза происходит функциональная интеграция организма (согласование функций разных органов и систем). Поражение плода в этом периоде может привести к возникновению врожденных дисфункций. В отличие от эмбриопатий при фетопатиях может иметь место и изолированное поражение мозга. Клинические проявления фетопатий формируются не только в связи с хроногенным фактором, но в некоторой степени и в соответствии с тропизмом патогенного агента. Для наследственных фетопатий определяющую роль в формировании соматических проявлений болезни играют особенности мутантного гена.

Важной особенностью онтогенеза мозга является большой разрыв в сроках созревания разных его отделов, а также разных ядер и даже слоев коры. В одной и той же стадии онтогенеза можно отметить неодинаковую степень дифференциации разных систем мозга и неодинаковые стадии развития нервных элементов внутри одних и тех же систем. Этот факт определяет почти неминуемое поражение мозга эмбриона, плода и ребенка раннего возраста при воздействии генетических или экзогенных вредностей на любом этапе развития центральной нервной системы. Структура психического дефекта при олигофрениях, относящихся по времени поражения мозга к разным стадиям онтогенеза, может существенно различаться. Но во всех случаях особенно страдают поздно созревающие системы мозга, заведующие высшими психическими функциями.

При эмбриопатиях, как правило, нарушается формирование мозга в целом. Структура психического дефекта при неосложненных эмбриопатических олигофрениях характеризуется тотальным и относительно равномерным недоразвитием всей психики больного. Учитывая порядок формирования отдельных областей мозга в эмбриогенезе, можно ожидать, что ранние и поздние эмбриопатии могут в некоторой степени различаться по структуре де-



фекта. В раннем эмбриогенезе происходит интенсивное формирование подкорковых образований, включая и ретикулярную формацию. Следовательно, при ранних эмбриональных поражениях формирование подкорковых структур будет нарушено более грубо, чем при поздних. Это предположение в некоторой степени подтверждается исследованиями А. М. Иваницкого (1966). Изучая ранние и поздние эмбриопатии, возникшие в связи с воздействием ионизирующей радиации, автор отметил, что при ранних эмбриональных поражениях имеет место крайне слабое активизирующее влияние подкорковых образований на кору полушарий, следствием чего является резкое снижение общего психического тонуса. При поздних же эмбриопатиях наблюдается обратная картина: преобладание восходящих подкорковых влияний, что проявляется симптомами повышенной возбудимости и двигательной расторможенности. Таким образом, в клинической картине эмбриопатий наряду с общими для олигофренического слабоумия чертами имеются, по-видимому, симптомы, позволяющие более точно определить время воздействия патогенного агента.

По мере нарастания срока внутриутробного развития плода его центральная нервная система становится все более мозаичной по степени зрелости отдельных систем и структур мозга. Поэтому при фетальных олигофрениях структура психического дефекта не будет такой равномерной, как при эмбриопатиях. Чем ближе к рождению ребенка реализуется действие патогенного агента, тем более пестрой может быть картина психического дефекта. Пестрота поражения создается при фетопатиях не только за счет неравномерности созревания мозговых систем, но и за счет тропизма некоторых патогенных агентов к определенным структурам мозга, а также за счет изменившейся реактивности плода. Благодаря созреванию иммунных систем организма плод может отвечать на повреждение в период фетогенеза не только остановкой или искажением развития, но и воспалительными реакциями. Большое значение при поражениях в период фетогенеза имеют сосудистые реакции и нарушения системы ликворообращения. Среди экзогенных причин олигофрении во II и III триместрах беременности все большее значение приобретают гипоксические поражения мозга. Необходимо отметить, что при внутриутробных гипоксиях, так же как и при более поздних, стра-



дают в основном структуры мозга, закончившие формообразование. Поэтому олигофрении, возникшие в связи с аноксическими и гипоксическими состояниями плода или ребенка, почти всегда сопровождаются симптомами, характерными для подкорковых поражений, и имеют атипичную структуру дефекта.

Все перечисленные факты свидетельствуют о том, что церебральные поражения, возникшие в период фетогенеза, могут иметь весьма неравномерную структуру дефекта. Кроме того, необходимо отметить, что некоторые наследственные фетопатии с поражением центральной нервной системы имеют тенденцию к прогрессированию и в постнатальном периоде.

Поражения мозга в природовом периоде — всегда экзогенного происхождения. Они могут быть обусловлены родовыми травмами, нарушениями внутричерепного кровообращения, природовыми асфиксиями. Большое значение для формирования клинической картины олигофрений природового происхождения имеют интенсивность, распространенность и локализация поражения. Так как к моменту появления на свет все органы и системы плода, кроме центральной нервной системы, полностью сформированы, то сопутствующие соматические проявления утрачивают диагностическое значение. Зато большую роль в определении локализации поражения начинают играть очаговые неврологические симптомы. Олигофрения, возникающая вследствие повреждения мозга при родах, обычно характеризуется неравномерностью психического дефекта и наличием дополнительных, осложняющих слабоумие симптомов. Нередко наблюдаются эпилептические припадки, церебральные параличи и парезы, недоразвитие речи по типу моторной алалии, расстройства поведения, выраженные церебрастенические и вегетативные нарушения. При грубых природовых повреждениях мозга может развиваться вторичная микроцефалия. Почти постоянными являются признаки нарушения ликворообращения — от легких гипертензионных синдромов до выраженной гидроцефалии (вторичной).

Наиболее частой причиной олигофрений постнатального генеза являются экзогенные вредности: тяжелые нейроинфекции, инфекционные заболевания, протекающие с явлениями параинфекционного энцефалита, тяжелые интоксикации и черепно-мозговые травмы. Так же как и для олигофрений природового происхождения, для



экзогенных постнатальных форм общего психического недоразвития характерны неравномерность дефекта и дополнительная симптоматика. Так же, как и природовые, постнатальные экзогенные олигофрении относятся к осложненным формам. При этом дополнительные симптомы могут оказаться столь многочисленными и резко выраженными, что слабоумие становится как бы одним из симптомов сложного синдрома, возникающего в связи с органическим поражением мозга. Наряду со слабоумием почти всегда имеют место изолированно или в разных сочетаниях церебрастенические явления, нарушения внимания, памяти, поведения, симптомы поражения двигательной сферы, недоразвитие речи, дизартрии, ликвородинамические нарушения, эпилептические припадки и другие органические симптомы.

Кроме экзогенных олигофрений, в первые годы жизни ребенка выявляется ряд наследственных дегенеративных процессов центральной нервной системы и врожденных дефектов метаболизма, ведущих к поражению мозга. Все эти заболевания имеют четко очерченную клиническую картину болезни и прогрессивное течение. Многие из них могут быть диагностированы при помощи биохимических методов исследования. Не при всех указанных заболеваниях слабоумие является постоянным симптомом, при некоторых — его обнаруживают только у части больных. По структуре психического дефекта эти заболевания не могут быть отнесены к олигофрении, так же как и по признаку процессуальности.

Таким образом, основным критерием времени поражения в онтогенезе при пренатальных олигофрениях являются соматические симптомы болезни, которые обычно мало привлекают внимание психиатров. Критерием природового и постнатального поражения мозга, напротив, является отсутствие каких бы то ни было дизморфий или аномалий развития ■ соматическом статусе пробанда, а также указания в анамнезе на тяжелые родовые травмы, длительные природовые асфиксии, тяжелые инфекционные заболевания с мозговыми симптомами, черепно-мозговые травмы или интоксикации в раннем постнатальном периоде.

Определению времени поражения мозга в онтогенезе ■ значительной мере может помочь анализ структуры психического дефекта. Несмотря на то что неврологические симптомы при олигофрениях неспецифичны, невроло-

#### Классификация олигофрений

Г. Е. Сухарева (1970) делит олигофрении на две группы: 1) врожденные (природовые) и 2) приобретенные (постнатальные). Врожденные олигофрении можно условно разделить на две группы: связанные с нарушением развития мозга (органические) и связанные с нарушением развития личности (психические). Природовые олигофрении можно условно разделить на две группы: связанные с нарушением развития мозга (органические) и связанные с нарушением развития личности (психические).

Существующие на сегодняшний день классификации олигофрений можно разделить на две группы: 1) клинико-патологические и 2) психологические. Клинико-патологические классификации основаны на данных патологоанатомического исследования мозга, т. е. на данных гистологии и цитологии. Психологические классификации основаны на данных психического исследования. В настоящее время наиболее распространены классификации, основанные на данных патологоанатомического исследования мозга, т. е. на данных гистологии и цитологии. В настоящее время наиболее распространены классификации, основанные на данных патологоанатомического исследования мозга, т. е. на данных гистологии и цитологии.



гическая картина болезни ■ ряде случаев может также оказаться серьезным вспомогательным диагностическим фактором.

Установление времени поражения в онтогенезе имеет особое значение для недифференцированных олигофрений. При медико-генетическом консультировании хроногенная диагностика общего психического недоразвития необходима как для правильного выбора плана обследования больного и его семьи, так ■ для идентификации отдельных случаев слабоумия внутри пораженной семьи. Критериями для дифференцировки и идентификации олигофрений с неспецифическим фенотипом могут служить стадия онтогенеза, в которой реализовалось повреждающее действие генетического или внешнесредового патогенного агента, и структура психического дефекта. Говоря о структуре дефекта, мы имеем в виду всю психику больного ■ целом, а не только степень ■ особенности интеллектуальной недостаточности.

### **Классификация олигофрений**

Г. Е. Сухарева (1970) указывает, что «в проблеме олигофрении можно условно выделить три основных взаимосвязанных аспекта: биологический, клинический ■ реабилитационный». Каждый из этих аспектов может быть положен в основу классификации. В то же время ни одна из классификаций не может одновременно удовлетворять всем требованиям, предъявляемым к изучению олигофрений.

Существующие на сегодняшний день классификации можно разделить на несколько групп ■ зависимости от основного принципа систематизации: 1) этио-патогенетические, 2) клинико-патогенетические, 3) психологические, 4) реабилитационные.

Для изучения наследственных форм олигофрении и их генетики наибольший интерес представляют классификации, в которых отражены этиология и время поражения мозга, т. е. классификации, в основу которых положен этио-патогенетический принцип. Зарубежные классификации, построенные по этому принципу, неодинаковы. В одних классификациях все олигофрении первично делят на группы по происхождению: эндогенные, или первичные (наследственные формы), и экзогенные, или вторичные. Дальнейшая систематизация олигофре-



ний в таких классификациях включает в одних случаях разделение на подгруппы по ведущему этиологическому фактору (этиологические классификации), в других — разделение по времени поражения: антенатальные, паранатальные (природовые), постнатальные (этио-патогенетические). В других классификациях первичное разделение олигофрений производится на три группы по времени поражения мозга (антенатальные, паранатальные и постнатальные), а вторичное — внутри групп по происхождению на экзогенные и эндогенные, а затем на отдельные формы. Эти классификации в отличие от предыдущих можно назвать патоэтиологическими.

Важно подчеркнуть, что и те и другие зарубежные классификации включают не только случаи психического недоразвития, но и текущие органические процессы, постпроцессуальные, травматические и другие формы деменций, возникшие от рождения до пятнадцатилетнего и даже восемнадцатилетнего возраста.

Первая классификация олигофрении, построенная по этиологическому и патогенетическому принципу, принадлежит Г. Е. Сухаревой (1965, 1972). Все олигофрении, согласно этой классификации, разделены на три большие группы.

К первой группе (патологическое состояние репродуктивных клеток родителей) автор относит все наследственные формы олигофрений: наследственные заболевания и синдромы моногенного происхождения, полигенные формы олигофрений, хромосомные болезни. Сюда же включены и некоторые энзимопатии.

Ко второй группе относятся олигофрении, обусловленные действием экзогенных повреждающих факторов во внутриутробном периоде развития. В эту группу включены случаи психического недоразвития, возникшие в связи с внутриутробными инфекциями, интоксикациями, патогенными физическими и химическими воздействиями, иммунологической несовместимостью между матерью и плодом.

К третьей группе относятся экзогенные олигофрении природного (родовые травмы, асфиксии при рождении) и постнатального происхождения (ранние постнатальные инфекции, интоксикации и травмы).

Таким образом, в классификации Г. Е. Сухаревой все олигофрении разделены по происхождению на наследственные и экзогенные. Дальнейшая же систематизация по



хроногенному принципу, т. е. по времени поражения мозга ■ онтогенезе, произведена только в группе экзогенных олигофрений. Нам представляется целесообразным разделить по хроногенному принципу и наследственных олигофрений. В основе такой систематики должно лежать время реализации в онтогенезе действия патогенной мутации.

Кроме этио-патогенетической классификации, Г. Е. Сухаревой принадлежит клиническая классификация олигофрений. По особенностям клинических проявлений автор выделяет неосложненные, осложненные формы, а также олигофрении с атипичной структурой дефекта. Г. Е. Сухарева указывает, что слабоумие, осложненное дополнительными локальными симптомами поражения двигательной сферы, речи, а также эпилептическими припадками, выраженными расстройствами поведения и ликвородинамическими нарушениями, значительно чаще наблюдается при экзогенном поражении мозга.

Клиническая классификация Г. Е. Сухаревой очень важна для разработки плана медикаментозной терапии больных, а также для реабилитационного прогноза.

Большое практическое значение имеет клинико-патогенетическая классификация олигофрений М. С. Певзнер (1959, 1972), которая выделяет пять клинических форм:

I. Неосложненная форма. Характеризуется первичным недоразвитием познавательной деятельности и особенно мышления без выраженных расстройств эмоционально-волевой сферы. Такая олигофрения, по мнению автора, обычно имеет наследственное происхождение.

II. Форма умственной отсталости, сочетающаяся с гидроцефалией. При этой форме, кроме интеллектуального дефекта, имеются расстройства поведения и выраженные нарушения работоспособности. По мнению автора, эта форма возникает в результате внешних воздействий.

III. Умственная отсталость, сочетающаяся с локальными нарушениями слуха, зрения, речи или моторики.

IV. Интеллектуальная недостаточность, сочетающаяся с выраженным недоразвитием лобных долей мозга. Характеризуется специфическими изменениями личности и моторики. Автор считает, что эта форма олигофрении также имеет экзогенное происхождение.

V. Умственная отсталость, сочетающаяся с поражением подкорковых структур, что клинически выражается



психопатоподобным поведением и соответствующими изменениями электроэнцефалограммы.

Классификация М. С. Певзнер нашла свое подтверждение в работах по педагогической реабилитации детей-олигофренов в процессе их развития.

Необходимо отметить, что в своей классификации М. С. Певзнер пытается связать клинические и патогенетические варианты олигофрений с их этиологией. Так, автор указывает, что к I группе относятся главным образом наследственные, а к остальным — экзогенные формы общего психического недоразвития. Последующие исследования близнецов с олигофренией (см. ниже) показали значительную генетическую обусловленность всех клинко-патогенетических вариантов.

Близка к классификации М. С. Певзнер клинко-реабилитационная классификация Д. Е. Мелехова (1970). Автор считает решающим для социально-трудового прогноза больных со слабоумием четкое разделение их на две группы:

1. Больные с текущими органическими заболеваниями мозга, с эпилептическими припадками, двигательными расстройствами и различными соматоневрологическими нарушениями.

2. Больные со стационарными непрогредиентными формами олигофрении.

Принципиально различен подход к реабилитации больных каждой группы. Первым необходимы постоянное лечение и специальные восстановительные мероприятия, вторым — педагогическая и трудовая реабилитация, построенная с учетом структуры психического дефекта.

Д. Е. Мелехов указывает, что прогноз социальной адаптации у олигофренов зависит не только от степени интеллектуального дефекта, но и от особенностей личности, работоспособности, степени адаптации к окружающей среде. На этом основании создана реабилитационная классификация резидуальной олигофрении, согласно которой выделяют четыре типа дефекта:

- а) олигофрены с уравновешенной эмоционально-волевой сферой;
- б) с неуравновешенной эмоционально-волевой сферой;
- в) с выраженным церебрастеническим синдромом;
- г) с сопутствующими очаговыми симптомами.



Так как ни одна из приведенных выше классификаций олигофрений не удовлетворяет требованиям медико-генетического консультирования, мы решили привести здесь рабочую систематизацию слабоумия у детей, которой мы пользуемся в течение многих лет при проведении консультаций по прогнозу потомства. Так как главной целью консультанта-генетика является установление природы слабоумия, то ■ каждой из групп, выделенных по хроногенному принципу, производится деление на дифференцированные ■ недифференцированные формы и указываются возможные этиологические факторы. Приведенная ниже классификация ■ связи с предъявляемыми к ней требованиями включает не только олигофрении, но и некоторые прогрессирующие формы слабоумия у детей.

### **Рабочая классификация слабоумия у детей для медико-генетических консультаций**

#### **Олигофрении пренатального происхождения**

**А. Эмбриопатии.** 1. Дифференцированные формы (синдромы со специфическим фенотипом с установленной этиологией или известным эмпирическим риском для sibсов).

Возможные этиологические факторы: аномалии хромосомного набора, мономерные (доминантные или рецессивные), этиологически полиморфные синдромы.

2. Недифференцированные эмбриопатии:

а) Ранние (тотальное относительно равномерное недоразвитие психики, сочетающееся с множественными пороками и аномалиями развития и часто с внутриутробным общим физическим недоразвитием).

Возможные этиологические факторы: аномалии хромосомного набора, мономерные и полигенные мутации, экзогенные патогенные агенты.

б) Поздние (общее психическое недоразвитие с относительно равномерным психическим дефектом, сочетающееся с изолированными или сочетанными пороками развития органов и другими морфодисплазиями).

Возможные этиологические факторы: доминантные или рецессивные мутации, изменения полигенных систем, аномалии хромосомного набора (реже, чем при ранних эмбриопатиях), экзогенные патогенные агенты.

**Б. Фетопатии.** 1. Дифференцированные формы (извест-



ные заболевания и синдромы с четко очерченной клинической картиной).

Возможные этиологические факторы: мономерные доминантные и рецессивные мутации, иммунологическая несовместимость матери и плода.

## 2. Недифференцированные фетопатии:

а) Врожденные системные заболевания, сопровождающиеся стационарным или прогрессирующим в постнатальном периоде поражением мозга (олигофрении и текущие внутриутробные процессы).

Возможные этиологические факторы: мономерные мутации.

б) Изолированное врожденное недоразвитие психики.

Возможные этиологические факторы: изменения в полигенных системах, экзогенные патогенные воздействия.

## Олигофрении природного происхождения

Осложненные формы олигофрений, часто сочетающиеся с локальной неврологической симптоматикой и эпилептическими припадками.

Возможные этиологические факторы: экзогенные природные осложнения.

## Слабоумие раннего постнатального происхождения

1. Последствия нейроинфекций, тяжелых инфекционных заболеваний, протекавших с церебральными симптомами, интоксикацией, черепно-мозговых травм (осложненные формы олигофрении, нередко с очаговой неврологической симптоматикой и эпилептическими припадками).

Возможные этиологические факторы: патогенные воздействия внешней среды.

2. Врожденные дефекты метаболизма и другие наследственные дегенеративные процессы центральной нервной системы, выявляющиеся в первые годы жизни ребенка.

Возможные этиологические факторы: мономерные мутации.

Значительную помощь в распознавании причины поражения мозга ребенка могут оказать специальные лабораторные методы исследования: серологические, цитогенетические, биохимические, а также генеалогический



анализ. Однако даже самое квалифицированное клиническое и генетическое обследование далеко не всегда дает возможность установить причину олигофрении. Ограниченность диагностических лабораторных тестов, недостаточность генеалогических данных в связи с малодетностью и разобщенностью современных семей, клиническая неспецифичность значительного числа форм олигофрении приводят к тому, что ряд случаев общего психического недоразвития остается неясным в этиологическом отношении и клинически недифференцированным.

Еще совсем недавно доля дифференцированных форм среди всех случаев врожденного или рано приобретенного слабоумия не превышала 20—25%. Несмотря на то что в последние годы идет интенсивное выделение новых заболеваний и синдромов с ведущим симптомом психического недоразвития, доля клинически и этиологически определенных форм составляет не более 50%.

К сожалению, уровень медицинской диагностики олигофрений до сих пор в значительной мере зависит от квалификации врача.

Бывают случаи, когда не распознаются даже известные дифференцированные формы олигофрений, что может привести к диагностическим ошибкам и неправильным прогностическим советам.

По-прежнему большое значение имеет психологическая классификация олигофрений по тяжести интеллектуального дефекта.

В нашей стране принято деление олигофрении по степени интеллектуального дефекта на три группы: дебильность, имбецильность и идиотия.

Олигофренов, способных обучаться по специальной программе и освоить несложные трудовые профессии, относят к дебилам. Дебилы — самая многочисленная группа среди олигофренов. При правильной организации их обучения и других восстановительных мероприятий в детском возрасте удастся в дальнейшем добиться удовлетворительной социальной реабилитации значительной части больных.

Детей, неспособных к обучению в специальной школе, но которым можно привить несложные трудовые навыки, относят к имбецилам.

В группу идиотии включают глубоко слабоумных больных, не способных ни к обучению, ни к приспособлению в быту.



Несмотря на целесообразность такого деления олигофренов по тяжести слабоумия, нельзя не признать и дефекты такой классификации: отсутствие четких объективных границ между отдельными группами, невозможность дальнейшей более тонкой дифференциации больных внутри каждой группы. Психологическая классификация по принципу обучаемости недостаточно отражает также особенности психики больных. Несомненно, однако, что реабилитационный прогноз у двух больных с одинаковой степенью интеллектуального дефекта будет существенно различаться в зависимости от характеристики их эмоционально-волевой сферы, внимания, памяти, речи и уровня личности больного в целом.

Кроме того, каждая группа больных (дебильность, имбецильность и идиотия) неоднородна по тяжести слабоумия; оно может быть разделено на легкую, выраженную и тяжелую форму. В зависимости от этого реабилитационный прогноз может существенно различаться, так же как и программа реабилитационных мероприятий.

Все дефекты приведенной психологической классификации олигофрении по тяжести интеллектуального дефекта корригируются путем дополнительного клинического и педагогического обследования больных.

«Статистическое расписание причин болезней и смерти» (ВОЗ, 1969) предусматривает деление олигофрении на пять степеней тяжести соответственно пяти номенклатурным единицам (310—314). Цифры, которые ставятся после запятой, указывают этиологию. В зарубежных странах для оценки степени слабоумия применяют психометрическое тестирование по специально разработанным шкалам. Основным принципом такого исследования является количественная оценка интеллектуальных возможностей в единицах коэффициента интеллектуальности (IQ). Значения коэффициента интеллектуальности от 0 до 20 расцениваются как слабоумие в степени идиотии, от 21 до 40 — как выраженная имбецильность, 41—50 соответствует легкой имбецильности, 51—70 — дебильности, 71—90 — пограничной умственной отсталости. Значения выше 90 свидетельствуют о нормальных умственных способностях.

При помощи психометрических тестов создается представление об уровне интеллектуальных возможностей. Использование коэффициента интеллектуальности для



более точного определения степени слабоумия у больных олигофренией заманчиво с точки зрения более тонкой дифференцировки реабилитационных мероприятий. Количественная оценка умственных способностей необходима для сравнения результатов разных исследований, для изучения эффективности терапии и педагогических мероприятий. Однако нельзя не отметить трудности полной объективизации результатов психометрического тестирования. Даже при обследовании абсолютно здоровых лиц данные коэффициента интеллектуальности нередко нуждаются в критическом отношении. Во-первых, психометрическое исследование при помощи стандартных тестов не позволяет выявить высокую специальную одаренность при среднем уровне развития других способностей.

Во-вторых, результаты тестирования в значительной мере зависят от уровня образования, характера деятельности, сферы интересов обследуемого, а для детей — и от семейного окружения. Кроме того, количественная оценка умственных способностей не вскрывает потенциальных возможностей развития и поэтому имеет весьма ограниченное прогностическое значение. В то же время для правильной организации реабилитационных мероприятий прогностическая оценка возможностей больного играет решающую роль.

Отечественные психологи при исследовании больных олигофренией обязательно включают методики, позволяющие определить «зону ближайшего развития» (Л. С. Выготский, 1956) и обучающие эксперименты. Основным критерием интеллектуальных возможностей для детей дошкольного возраста считают качественные особенности их деятельности (М. Г. Блюмина, 1965).

Таким образом, возражения отечественных психологов против внедрения в практику количественных психометрических методов исследования вполне обоснованы, так как методики эти не дают представления ни об особенностях деятельности больного, ни о качественной характеристике дефекта. Тем не менее нельзя отрицать того, что в дополнение к существующим методам клинического и психологического исследования больных детальное количественное определение интеллектуальных возможностей позволило бы тоньше дифференцировать пути реабилитации больных. Количественная оценка уровня умственного развития детей до и на разных этапах лече-



ния педагогической коррекции разрешила бы объективизировать результаты терапии реабилитационных мероприятий. А в некоторых генетических исследованиях, например близнецовых, внутрисемейных, вообще трудно обойтись без объективных количественных критериев.

На современном этапе развития медицинской науки недостаточно только констатировать факт недоразвития мозга у ребенка. В каждом случае олигографии важно установить нозологическую форму заболевания или хотя бы предполагаемую причину поражения мозга. Возможности нозологической и этиологической диагностики олигофрений значительно возросли за последние годы ■ связи с внедрением в практическую медицину новейших достижений теоретической медицины и биологии. Усовершенствование техники цитогенетических исследований позволяет теперь выявлять не только грубую хромосомную патологию, но ■ микроаномалии, идентифицировать хромосомы не только по группам, но и по номерам. Программы биохимического скринирования дают возможность выявлять больных с наследственными дефектами обмена веществ среди новорожденных и в специальных детских контингентах. Значительно расширились возможности диагностических иммунологических исследований.

При помощи современных методов лабораторной диагностики наследственных болезней и на основании тщательного генеалогического анализа отягощенных олигофрений семей в настоящее время выделено и изучено значительное число генетически обусловленных форм недоразвития мозга, заболеваний и синдромов, одним из симптомов которых является слабоумие. Каждому специалисту, имеющему дело с интеллектуально неполноценными детьми и их семьями, необходимо знакомство с основными положениями медицинской генетики ■ наследственными формами слабоумия. В настоящее время без широких биологических знаний невозможно не только медико-генетическое консультирование, но и дифференцированный подход к лечению, профилактике и реабилитации больных олигофренией.

Частота аномалий  
рожденных в разных  
до 1%, составляя в с  
ства исследователей,  
набором хромосом  
разом, частота  
новорож

Согласно данным частота аутосомных мутаций среди новорожденных хромосомно-рецессивными формами в X-хромосоме, — 0,5

Согласно данным Т. частота аутосомно-доминанной мутаций приводит к породе суммарная частота олигофрении



Доля наследственных форм олигофрений значительно варьирует ■ разных исследованиях, составляя от 20 до 90%. Наследственные олигофрении представляют собой неоднородную в клиническом и генетическом отношении группу заболеваний, одним из проявлений которых является общее психическое недоразвитие. Нарушения формирования или развития мозга возникают ■ связи с патологическими мутациями: генными, хромосомными, геномными.

Вопрос о соотносительной частоте различных генетических форм олигофрении до сих пор нельзя считать окончательно решенным, так как для разных возрастных групп удельный вес хромосомных заболеваний и заболеваний, возникающих в связи с генными мутациями, может существенно меняться. Это объясняется различной жизнеспособностью больных. Наиболее точными на сегодняшний день являются данные о частоте хромосомных болезней, доминантных, рецессивных и сцепленно с полом наследующихся форм олигофрении среди новорожденных.

Частота аномалий хромосомного набора среди новорожденных в разных исследованиях колеблется от 0,3 до 1%, составляя в среднем 0,5%. По мнению большинства исследователей, не менее 80% детей с аномальным набором хромосом страдают олигофренией. Таким образом, частота хромосомных форм олигофрении среди новорожденных достигает 4 : 1000.

Тяжелые формы олигофрений, обусловленные ауто-сомно-рецессивными мутациями, составляют среди новорожденных 0,6 : 1000, олигофрении, обусловленные мутациями в X-хромосоме, — 0,2 : 1000, ауто-сомно-доминантными мутациями — 0,5 : 1000 (Carter, 1973).

Согласно данным Trimble и Doughty (1974), общая частота ауто-сомно-доминантных патологических мутаций среди новорожденных равна 0,8 : 1000. В соответствии с этим более половины существующих доминантных мутаций приводят к поражению центральной нервной системы.

Суммарная частота всех мономерно наследующихся форм олигофрении составляет, таким образом, 1,3 : 1000



новорожденных. Однако, по мнению большинства исследователей, олигофрени, обусловленные единичными мутациями, составляют не более  $\frac{1}{5}$  среди всех связанных с генными мутациями случаев недоразвития мозга. Остальные  $\frac{4}{5}$  (т. е. 5,2 : 1000 новорожденных) приходятся на многочисленную группу полигенных олигофрений.

Приведенные данные показывают, что суммарная частота всех наследственных форм олигофрении у детей к моменту рождения составляет не менее 10 : 1000, т. е. не менее 1% новорожденных имеют генетически детерминированное недоразвитие центральной нервной системы.

В последующих возрастных группах число наследственных форм слабоумия несколько снижается за счет ранней гибели детей с тяжелыми пороками развития центральной нервной системы и других органов, но все же остается достаточно высоким.

Как указывалось выше, наследственные формы составляют не менее 75% среди всех случаев врожденного или приобретенного в первые годы жизни слабоумия. Примерно  $\frac{1}{5}$  часть из них обусловлена мономерными мутациями. Для правильной генетической интерпретации олигофрений необходимо хорошо знать закономерности выявления заболеваний, обусловленных изменениями в одном единственном гене. Мономерные мутации могут быть доминантными или рецессивными. И те и другие могут локализоваться в аутосомах или в X-хромосоме. Соответственно и тип наследования мономерных олигофрений может быть аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и сцепленным с полом.

**Доминантные мутации.** Для доминантных мутаций характерно проявление фенотипического эффекта не только у гомозигот, но и у гетерозигот по аномальному гену. Поэтому предполагается, что во всех случаях хотя бы один из родителей пробанда должен страдать тем же заболеванием. Доминантные мутации могут локализоваться как в аутосомах, так и в X-хромосоме.

Важной особенностью доминантных мутаций является широкая вариабельность фенотипических проявлений, от стертых и легких до выраженных и тяжелых форм заболевания. Поэтому родителей пробанда необходимо во всех случаях тщательно клинически, параклинически и лабораторно обследовать.



Для многих доминантных мутаций характерна неполная проявляемость (пенетрантность), т. е. заболевание проявляется не у всех лиц с гетерозиготным по доминантному гену генотипом. В результате неполной пенетрантности могут быть пропуски поколений и больной с унаследованной доминантной мутацией (сегрегант) может родиться от здоровых родителей.

Следует обратить внимание на относительно высокую частоту новых доминантных мутаций в каждом поколении. В связи с этим каждый истинно спорадический случай известного аутосомно-доминантного наследственного заболевания может считаться мутацией *de novo*, а больной — мутантом.

Генетическая интерпретация каждого аутосомно-доминантно наследуемого случая олигофрении чрезвычайно важна, так как от этого зависит правильность прогнозирования потомства в данной семье.

**Аутосомно-рецессивные мутации.** Фенотипический эффект аутосомно-рецессивных мутаций проявляется только у гомозигот. Родители пробандов всегда фенотипически здоровы, но во всех случаях являются гетерозиготными (скрытыми) носителями аномального гена. В редких случаях один из родителей болен тем же заболеванием, что и пробанд, ■ тогда создается впечатление доминантного наследования (ложная доминантность). Для заболеваний, наследующихся аутосомно-рецессивным путем, характерно наличие повторных случаев среди сибсов.

Большинство аутосомно-рецессивных заболеваний редки, и их распространение ограничено популяциями, имеющими общего родоначальника. Кровное родство между родителями пробандов можно установить значительно чаще, чем в общем населении. Распознаванию аутосомно-рецессивного заболевания в спорадических случаях могут помочь тщательное генеалогическое исследование с учетом этнической характеристики семей родителей пробандов и тщательное биохимическое обследование больного, его родителей и сибсов. При установлении или подозрении на аутосомно-рецессивно наследующуюся олигофрению у пробанда риск повторного рождения больного ребенка составляет 25% от каждой беременности.

**Рецессивные мутации, локализованные в X-хромосоме.** В X-хромосоме могут локализоваться



как рецессивные, так и доминантные мутации. Наибольшее значение для олигофрений имеют рецессивные сцепленные с полом заболевания. Закономерности их выявления имеют некоторые особенности:

1. Заболевание проявляется исключительно у лиц мужского пола (у женщин оно может проявиться только при гомозиготном генотипе, что является крайней редкостью, но не исключается при больном отце в кровнородственном браке).

2. Генотип мужчины всегда устанавливается по его фенотипу: если он болен, то гомозиготен по аномальному гену, если здоров, то свободен от него.

3. Женщины, носительницы аномальной мутации, как правило, фенотипически здоровы.

4. Среди мужчин, родственников матери по женской линии, нередко встречаются больные с тем же заболеванием, что и у пробанда (родные братья матери, двоюродные братья по женской линии и т. д.). Среди здоровых членов семьи матери по женской линии отмечается отчетливое преобладание женщин.

5. Среди здоровых сибсов пробанда также преобладают девочки.

6. В X-хромосоме нередко свежие рецессивные мутации, и поэтому всегда важно правильно распознавать, является ли пробанд мутантом или сегрегантом.

На сегодняшний день признано, что следствием рецессивных мутаций является нарушение синтеза ферментов, а доминантных — изменение структуры ферментативно неактивных белков.

Кроме мономерно наследующихся форм олигофрении, существует большая группа полигенной умственной отсталости.

Олигофрения полигенного происхождения. Уровень интеллектуального развития может определяться не одним, а множеством генов с аддитивным (суммарным) действием — полигенной системой. Предполагают, что полигенные системы локализируются главным образом в гетерохроматических участках хромосом и поэтому подвержены существенной изменчивости в процессе кроссинговера, осуществляющегося во время мейоза. Измененные полигенные системы определяют качественно новые фенотипы. Изменение фенотипов, обусловленное аддитивным действием многих генов, может происходить непрерывно. При этом говорят о непре-



рывной изменчивости. Фенотип может измениться также только при условии накопления мутантных полигенов выше какого-то определенного предела — «порога». В этом случае говорят о полигенном наследовании с пороговым эффектом. Пороговая точка разделяет непрерывную изменчивость на два альтернативных уровня: нормальный и аномальный. Такой вид изменчивости называется квазинепрерывным.

При олигофрении, по-видимому, имеют место оба вида изменчивости. По законам полигенного наследования с пороговым эффектом выявляются редкие полигенные формы общего психического недоразвития эмбрионального происхождения, при которых слабоумие сочетается с общими признаками нарушения морфогенеза. Это, как правило, тяжелые формы олигофрении. Непрерывная изменчивость наблюдается при часто встречающейся полигенной умственной отсталости с легким интеллектуальным дефектом и неспецифическим фенотипом. Накопление олигофрении в таких семьях происходит более интенсивно, чем при квазинепрерывной изменчивости. Особенно часто умственная отсталость выявляется среди sibсов пробанда, а также у одного или обоих родителей. Существует мнение, что именно эти формы составляют основную массу дебильности. Это положение подтверждается данными Penrose (1963), который рассчитал на основании полигенной гипотезы ожидаемое и фактическое распределение популяции по уровню умственного развития. Автор установил близкое совпадение показателей ожидаемого и фактического распределения для дебильности и легкой умственной отсталости (по-видимому, пограничной умственной отсталости). Так, для  $IQ=50-69$  ожидаемое распределение составило 2,23, а фактическое — 2,26. Для слабоумия и степени имбецильности и идиотии фактическое распределение оказалось значительно выше ожидаемого (в 6 раз). Таким образом, гипотеза полигенного наследования имеет значение главным образом для легких степеней олигофрении.

В семьях, в которых олигофрения наследуется полигенно по законам непрерывной изменчивости, почти невозможно разделить родственников пробанда на две альтернативные группы: больной и здоровый, так как в этих семьях редко встречаются лица со средним, а тем более с высоким умственным развитием. При изучении таких семей бросается в глаза избирательность браков между



родителями пробандов (по низкому интеллектуальному уровню) и многодетность семей. Необходимо отметить, что оба эти фактора способствуют распространению полигенных форм олигофрений в популяции.

Нередко умственную отсталость в таких семьях объясняют социально-культурной депривацией. Однако биологическая природа полигенного слабоумия доказана высоким коэффициентом конкордантности по умственному развитию раздельно воспитывающихся близнецов и сибсов. Полигенно наследующиеся формы олигофрении встречаются главным образом среди учащихся вспомогательных школ, так как больные редко попадают под наблюдение врача в дошкольном возрасте. Это объясняется как легкой степенью интеллектуального дефекта у ребенка, так и неkritичностью родителей к его состоянию. По этой же причине родители никогда самостоятельно не обращаются в медико-генетическую консультацию. Прогноз потомства их просто не интересует. Если же такая семья случайно попадает на прием к врачу и получает рекомендации по прогнозированию потомства, то нет никакой гарантии в том, что родители правильно поймут и правильно отнесутся к таким рекомендациям.

Олигофрении, обусловленные полигенной наследственностью, подчиняются всем законам для этого типа наследования:

1. Накопление повторных случаев болезни среди близких родственников больного. При полигенных олигофрениях с пороговым эффектом имеет место накопление умственной отсталости среди родителей и сибсов пробанда, существенно превышающее частоту таких случаев в популяции, но значительно менее выраженное, чем при моногенных доминантных формах олигофрении. При олигофрениях, наследующихся по законам непрерывной изменчивости, накопление не только резко превышает популяционное, но по своей величине почти приближается к частоте повторных случаев болезни у родителей и сибсов пробандов с аутосомно-доминантными заболеваниями.

Для того чтобы не спутать аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью с полигенным, необходимо сравнить частоту заболевания в популяции с частотой его у родственников первой степени родства. При аутосомно-доминантном заболевании с неполной пенетрантностью это отношение представляет значитель-



но большую величину, чем при полигенном непрерывном наследовании.

2. Экспоненциальное увеличение риска рождения больного ребенка в семье при появлении каждого следующего пораженного sibса. Это положение правомерно для того и другого вида полигенного наследования.

3. Различный порог полигенного эффекта для мужчин и женщин. При полигенном наследовании наиболее часто поражаются лица того пола, для которого имеется более низкий порог проявления полигенов. Примером различного проявления некоторых пороков развития у мальчиков и девочек могут служить такие заболевания, как пилоростеноз или врожденный вывих бедра. Среди больных пилоростенозом отмечается значительное преобладание мальчиков (отношение числа мальчиков к числу девочек составляет 5 : 1), врожденный вывих бедра значительно чаще встречается у девочек (отношение числа мальчиков к числу девочек (1 : 6)).

4. При полигенном наследовании кровное родство родителей встречается чаще, чем в популяции, но никогда не достигает уровня кровнородственных браков среди родителей пробандов с аутосомно-рецессивными заболеваниями.

### **Эффект пола ■ возраста родителей**

Давно замечено, что при некоторых наследственных болезнях среди больных преобладают лица того или другого пола. Причиной отклонения от нормального распределения по полу могут являться локализация мутантных генов ■ X-хромосоме, ограничение полом выявления мутации, более низкий порог проявления фенотипического эффекта мутантного гена или генов у лиц того или другого пола.

Многочисленные исследования показывают существенное преобладание мужчин среди больных олигофренией. Этот закономерно повторяющийся во всех исследованиях факт пытались объяснить более тяжелым проявлением болезни у лиц мужского пола, более выраженными расстройствами поведения у них и соответственно более частой их госпитализацией и помещением в специальные учреждения. Однако преобладание мужчин наблюдается и среди негоспитализированных больных олигофренией.



Некоторые исследователи объясняют преобладание мужчин среди олигофренов высокой частотой сцепленных с полом мутаций. Подтверждением этой точки зрения, как будто, являются исследования Turner и Turner (1974), обследовавших всех умственно отсталых детей, родившихся с 1955 по 1964 г. в Новом Южном Уэльсе (Австралия). Среди детей с умеренным интеллектуальным дефектом авторы отметили явное преобладание мальчиков. Семейный анализ показал, что у пробандов мужского пола чаще, чем у девочек, имеются слабоумные старшие братья. На этом основании авторы предположили сцепление выявленной формы олигофрении с полом. Согласно их расчетам, у одного из 5 олигофренов с умеренной степенью интеллектуального дефекта заболевание возникло в связи с мутацией гена, локализованного в X-хромосоме.

Сторонники экзогенных теорий происхождения олигофрений предполагают, что преобладание мальчиков среди олигофренов можно объяснить большой подверженностью плодов мужского пола вредным воздействием в антенатальном периоде развития.

Существовало также предположение о более низком пороге выявления умственной отсталости для мужчин, но оно до последнего времени осталось недоказанным. Недавно Фрайре-Майа с соавт. удалось подтвердить пороговую гипотезу. Авторы обследовали 5049 пар мужчин—женщин и доказали существование более низкого порога проявления интеллектуальной неполноценности для мужчин (Freire-Maia A., F-Maia D., Morton, 1974).

Для возникновения некоторых наследственных форм олигофрении имеет значение возраст родителей. Известно, что возраст матерей, родивших детей с болезнью Дауна, значительно старше, чем у матерей здоровых детей. Возраст женщин, родивших детей с трисомиями D или E, также повышен, но в меньшей степени, чем это наблюдается при трисомии G.

При некоторых доминантно наследующихся заболеваниях, например при болезни Марфана, синдроме Апера, одним из факторов, способствующих возникновению спорадической генной мутации, является пожилой возраст отца. По-видимому, возрастные изменения сперматогенеза могут predisполагать к мутированию генов, так же как изменения овогенеза с возрастом матери predisполагают к нерасхождению хромосом.



В 1974 г. (Deimek и Preiss) представили обширный обзор современных экспериментальных данных ■ существующих научных концепций по вопросу о связи спорадических мутаций при формировании гамет с возрастом родителей. На основании анализа опубликованных исследований и собственных наблюдений авторы пришли к выводу, что возникающие с возрастом изменения гаметогенеза могут служить причиной свежих мутаций. При этом с увеличением возраста отца возрастает риск мутирования генов ■ сперматозоидах, а при старении женщин увеличивается вероятность возникновения анеуплоидной яйцеклетки. Авторы показали, что связанные с возрастом матери изменения в яйцеклетках ограничиваются ■ основными нарушениями процесса второго мейотического деления.

Повышенный риск появления свежих доминантных мутаций у детей пожилых отцов подтвердили Jones с соавт. (1975). Проанализировав данные литературы с 1960 г. о возрасте родителей к моменту рождения детей с рядом аутосомно-доминантных заболеваний (базально-клеточный невус, синдром Ваарденбурга и др.), авторы убедились, что ■ происхождении этих болезней возраст отца служил predisposing фактором. При спорадических случаях этих наследственных заболеваний средний возраст отца при рождении больного ребенка достоверно превышал средний возраст матери. На основании проведенного исследования Jones с сотрудниками пришли к выводу о том, что возраст отца является главным фактором ■ возникновении свежих мутаций при ряде доминантно наследующихся болезней. Вероятность патологических мутаций с выявлением спорадических случаев заболевания у потомства возрастает почти в 10 раз при увеличении возраста отца от 30 до 60 лет. В то же время случаи свежих патогенных мутаций, возникших ■ связи с пожилым возрастом отца, относительно редки по сравнению с частотой хромосомных аномалий, обусловленных возрастом матери.

### **Недифференцированные ■ семейные олигофрении**

Дифференцированные формы наследственных олигофрений (хромосомные болезни, энзимопатии, четко очерченные в клиническом отношении заболевания и синдромы



с установленным типом наследования) составляют не более половины всех генетически детерминированных случаев общего психического недоразвития. Остальные попадают в группу недифференцированных олигофрений, так как либо не имеют специфических клинических черт, либо выявляются спорадически и остаются неясными в этиологическом отношении.

Доказательством того, что среди недифференцированных олигофрений имеется значительное число нераспознанных наследственных форм слабоумия, является высокая конкордантность однояйцевых близнецов, достигающая 80%, накопление ■ семьях повторных случаев умственной отсталости, более высокая, чем в населении, частота кровнородственных браков между родителями.

Среди недифференцированных олигофрений, несомненно, имеется значительное число нераспознанных наследственных болезней. Дело в том, что многие из рецессивно наследующихся форм олигофрении встречаются крайне редко. Некоторая часть таких редких заболеваний выявляется в семьях, имеющих несколько больных детей, при изучении потомства кровнородственных браков, при исследовании изолятов. Крайняя редкость многих наследственных форм олигофрении объясняется колоссальным количеством генов у человека и относительно невысокой частотой мутирования.

Действительно при 6—7 млн. генов при уровне мутирования  $1 \times 10^{-5}$ — $1 \times 10^{-7}$  в гамету за поколение (В. П. Эфроимсон, 1968) очень трудно ожидать повторного возникновения редкой мутации в одном и том же нуклеотиде. Поэтому большинство редких мономерно наследующихся форм олигофрении, возникающих в связи с рецессивными мутациями, имеют сугубо локальное или даже только семейное распространение. Исключение представляют заболевания, обусловленные рецессивными генами с высокой частотой мутирования. При современной малодетности семей и интенсивной миграции населения редкие аутосомно-рецессивные формы олигофрении выявляются главным образом спорадически. Наличие одного больного ребенка в семье, трудность установления точного географического происхождения предков пробанда по обеим линиям, отрицательные результаты существующих лабораторных диагностических тестов существенно затрудняют определение



наследственной природы болезни. Такие спорадические случаи наследственных олигофрений без специфических клинических проявлений представляют серьезные диагностические и генетические трудности. Эти случаи особенно сложны для медико-генетического консультирования.

Доля наследственных форм среди недифференцированных олигофрений, согласно суммарным данным таблицы Цербин—Рюдин (Г. С. Маринчева, 1974), составляет 82,4%. Имеются основания ожидать в недалеком будущем выделения новых генетически обусловленных заболеваний из этой клинически и этиологически неясной группы слабоумия.

Частоту кровного родства между родителями детей с недифференцированной олигофренией и коэффициент инбридинга в популяции таких семей изучил М. Б. Даниэлов (1976). Согласно его данным, в семьях, имеющих детей с недифференцированной олигофренией, коэффициент инбридинга  $F$  выше, чем в самаркандской популяции, из которой выделены эти семьи. Установленный факт свидетельствует о значительной доле рецессивно наследующихся заболеваний в группе недифференцированных олигофрений.

Удельный вес инбредных семей и коэффициент инбридинга существенно различались в группе спорадической и семейной недифференцированной олигофрении, коэффициент инбридинга в семьях, имеющих более одного больного ребенка, составил 0,022, т. е. он почти в 2 раза превысил этот же показатель для общей популяции; в семьях с одним больным ребенком он такой же, как и в популяции, — 0,011. Согласно данным ряда исследователей, группа недифференцированного слабоумия состоит главным образом из легких форм. Это положение полностью подтверждается исследованием В. С. Дручининой (1975), обследовавшей всех умственно отсталых детей (1440 человек), родившихся в Мурманской области с 1959 по 1971 г. Больные с дифференцированными формами олигофрении составили в исследовании автора 59,8%, с недифференцированными — 40,2%. В обеих группах существенно преобладали дети с легкими степенями интеллектуальной недостаточности. Они составили 88,1% среди больных с дифференцированными и 97% среди больных с недифференцированными формами олигофрении. На долю среднетяжелых и тяжелых



степеней слабоумия в первой группе пришлось 11,9%, во второй — только 3%.

Результаты изучения 645 детей с недифференцированной олигофренией в степени имбецильности и идиотии, опубликованные Kirman (1972), свидетельствуют о трудности установления этиологии поражения мозга при тяжелом недифференцированном слабоумии. Этиологически неясные случаи составили ■ данной выборке 50,7%. Группа больных с установленной причиной заболевания оказалась чрезвычайно неоднородной в этиологическом отношении. Автор рассчитал, что риск олигофрении для sibсов детей с тяжелой недифференцированной олигофренией составляет 5%.

Существует мнение, что ■ основе недифференцированной олигофрении, так же как и при дифференцированных формах, лежат аномалии, пороки развития и органическое поражение мозга. Доказательством правильности такого представления о патоморфологии недифференцированного слабоумия являются работы, помещенные в книге «The brain in unclassified mental retardation», вышедшей в 1972 г. под редакцией Cavanagh. Приведенные здесь работы свидетельствуют о самых разнообразных морфологических изменениях мозга у детей с недифференцированной олигофренией. Биохимические нарушения у больных этой группы также весьма полиморфны. Так, Clayton обнаружила у 7% детей гиперсекрецию сахаров в результате изменения активности ряда ферментов в тонком кишечнике. Другие авторы отмечают, что при недифференцированной олигофрении часто наблюдаются нарушения обмена триптофана. В одном из исследований указано, что частота патологических биохимических находок при недифференцированной олигофрении достигает 25%.

Приведенные данные свидетельствуют о неоднородности недифференцированных олигофрений не только в клиническом и этиологическом, но также и в патоморфологическом и биохимическом отношении.

В происхождении ряда случаев недифференцированной олигофрении может играть роль гетерозиготность по генам, ведущая к тяжелому поражению мозга у лиц с гомозиготным генотипом. Это явление неполной рецессивности особенно отчетливо выражено при микроцефалии. Подробно на этом вопросе мы остановимся ниже. Высокая частота наследственных форм подтверждается



накоплением умственной отсталости в потомстве здоровых сибсов олигофренов с недифференцированным слабоумием, ■ 5 раз превышающим частоту интеллектуальной неполноценности среди детей, родители которых не имели умственно отсталых братьев и сестер. Семейное накопление олигофрений еще раз подтверждает ведущую роль наследственности в происхождении слабоумия у детей.

Уникальное исследование семей, отягощенных олигофренией, представили в 1965 г. E. Reed и S. Reed, обследовавшие 289 больных олигофренией (128 мужчин и 161 женщину), находящихся в специальном учреждении для слабоумных. Длительность изучения этих больных и их семей составляет 30 лет и более. Исследование охватывает 82 218 родственников пробандов разной степени родства.

Авторы разделили всех больных на четыре группы по этиологическому признаку:

I. Достоверно наследственные формы олигофрении (84 больных — 29%). В эту группу включили известные генетические синдромы (ФКУ, микроцефалию, кретинизм, болезнь Дауна и т. д.), больных, рожденных от кровнородственных браков, пробандов с глубоким слабоумием, имевших такого же больного сибса или полусибса.

II. Вероятно наследственные формы олигофрении (55 больных — 19%). В семьях этих больных в трех последующих поколениях по восходящей линии имелись лица с умственной отсталостью без четко очерченного синдрома. В эту группу вошли также больные только с двумя поколениями, пораженными глубоким слабоумием, и дети с  $IQ=50$  и ниже).

Таким образом, достоверно и вероятно наследственные формы составили 48% всех обследованных случаев.

III. Вероятно экзогенные формы олигофрении (27 больных — 9,4%). У этих больных имелись медицинские подтверждения неблагоприятных экзогенных воздействий внешней среды в ante-, peri- и постнатальном периоде.

IV. Олигофрения неизвестной этиологии (123 больных — 42,5%). К этой группе авторы отнесли все случаи с неустановленной причиной поражения мозга и, кроме всего прочего, группу больных с легкой и пограничной умственной отсталостью, имевших слабоумных родите-



лей или сибсов, но не имевших потомства. Последняя группа очень подозрительна по наследственному происхождению олигофрении. Результаты изучения частоты умственной отсталости среди родственников пробандов каждой группы представлены в табл. 2, которая свидетельствует о высокой семейной отягощенности олигофренией во всех группах. Особенно часто умственная отсталость наблюдается среди близких родственников пробандов. Тем не менее отчетливо выступают различия в отягощенности слабоумием родителей и сибсов пробандов из двух первых и двух последних групп.

Согласно приводимым данным, 36,1% детей, страдающих олигофренией, имеют одного или двух родителей с умственной отсталостью. Если полностью исключить первую группу как достоверно наследственную, то частота олигофрении среди родителей в трех остальных группах составит 32,7%, т. е. остается достаточно высокой.

Т а б л и ц а 2

Процент слабоумных родственников у больных олигофренией  
(по данным E. Reed, S. Reed, 1965).

Группа больных	I степень родства				II степень родства	III степень родства
	родители	сибсы	дети	всего		
I. Достоверно наследственные формы олигофрении						
а) четко диагностируемые синдромы	23,4	17,2	—	17,7	6,3	2,6
б) семейные формы олигофрении (72 сибса с глубоким слабоумием)	46,1	47,2	—	46,0	10,3	4,1
в) кровное родство родителей	47,2	39,5	16,9	37,0	9,1	4,4
II. Вероятно наследственные формы олигофрении (55 больных)	69,1	44,2	27,6	50,7	16,8	5,3
III. Вероятно экзогенные формы (27 больных)	26,6	19,1	—	21,4	2,0	1,1
IV. Неизвестная этиология (123 больных)	18,0	14,8	9,7	15,6	2,6	2,1



На основании результатов проведенного исследования авторы рассчитали эмпирический риск олигофрении для потомства при разных типах браков. Так, риск рождения слабоумного ребенка при олигофрении у обоих родителей составляет 42,1%, при умственной отсталости у одного из родителей — 19%, при браке здорового человека, имеющего слабоумного сибса, с умственно отсталым — 23,8%, у здоровых родителей, один из которых имеет умственно отсталого сибса, — 7,3%, у здоровых родителей из неотягощенных семей — 1,3%.

В. П. Эфроимсон (1968) приводит более высокие цифры эмпирического риска рождения ребенка с олигофренией при умственной неполноценности одного из родителей (30%) ■ очень высокие — при олигофрении у матери, отца и сибса (90%).

Чрезвычайно интересны результаты изучения потомства больных олигофренией. Из обследованных E. Reed и S. Reed пробандов 43,4% вообще не имели потомства. Из детей, рожденных остальными больными, 9,9% умерли до двухлетнего возраста. Из выживших детей 14,3% страдали олигофренией. Анализ передачи умственной отсталости от матери и от отца показал, что олигофрения достоверно чаще встречается у потомства слабоумных женщин, чем мужчин (16,7% и 12,2% соответственно при  $p < 0,05$ ). Аналогичные данные получили Т. И. Гольдовская и А. И. Тимофеева (1970).

Высокую частоту олигофрении среди родителей умственно отсталых детей установил Penrose (1963). Он обследовал отцов и матерей 1280 олигофренов и у 37,1% из них выявил низкий уровень умственного развития. Выраженное слабоумие было обнаружено у 15,1% родителей пробандов.

Согласно данным Brunesky и Vesela (1963), обследовавших 100 школьников с умственной отсталостью и 200 их родителей, частота олигофрении среди родителей детей с легкой умственной отсталостью составляет 57%. При этом интеллектуальное недоразвитие чаще наблюдалось у матерей, чем у отцов. Средний показатель IQ для 100 пробандов был равен 63,8; для 100 матерей — 78,4; для 100 отцов — 88,4. Согласно суммарным данным литературы, при глубоком недоразвитии мозга у пробанда олигофренией страдает в среднем 4,2% родителей, при умственной отсталости всех степеней — 27,1% отцов и матерей.



Семейные олигофрении неоднородны в клиническом и генетическом отношении. Это хорошо видно из исследований Е. и S. Reed. Генетическая дифференциация семейных олигофрений нередко очень сложна. Согласно данным В. М. Явкина (1974), частота олигофрений, имеющих семейное распространение, среди учащихся вспомогательных школ составляет 8,6%. Из них 67,1% имеет наследственное происхождение, 17,2% — экзогенное, ■ 15,7% случаев этиологию установить не удалось. Автор подробно изучил 147 больных с наследственной семейной олигофренией из 61 семьи и попытался в каждой семье определить тип наследования умственной отсталости. В 8 семьях (13,1%) был предположен аутосомно-рецессивный, в 9 (14,8%) — аутосомно-доминантный, в 44 семьях (72,1%) — полигенный тип наследования олигофрении. Накопление повторных случаев слабоумия среди sibсов было отчетливо выражено во всех трех группах. Несмотря на то что генетическая интерпретация олигофрении в семьях, изученных В. М. Явкиным, в ряде случаев вызывает сомнение, проведенное исследование, бесспорно, имеет большое значение, так как подтверждает генетический полиморфизм семейных олигофрений. Б. А. Леденев (1970) изучил 80 семей, в которых умственной отсталостью страдали не менее двух детей. Согласно полученным данным, наследственные формы семейной олигофрении составили 77%. В 34 семьях (42%) олигофрения выявлена у родителей пробандов (в 22 семьях у одного из родителей, в 12 — у обоих). В 23% семей у родителей установлен низкий уровень умственного развития. На основании анализа данных об образовании и о профессии родителей автор обнаружил избирательность браков между родителями пробандов по степени интеллектуального развития.

Таким образом, несомненно, что семейная олигофрения неоднородна в клиническом и генетическом отношении. Несмотря на то что в ряде случаев авторам удалось установить экзогенную природу умственной отсталости у sibсов, частота наследственных форм достигает 62,6—77%.

Высокая частота интеллектуальной неполноценности у родителей при семейных формах олигофрении позволила некоторым исследователям предположить, что часть случаев олигофрении у детей в таких семьях можно объяснить социо-культуральной депривацией.

Однако объяснение олигофрении у детей социальной средой, дежурки. Многочисленные учреждения для развития, не привлекая на специальное обучение этих больных не нер...

### Близнецовые исследования

Ни у кого уже не вызывает сомнения в преемственности в продолжении особенно убедительными близнецовыми исследованиями близнецов с олигофренией. Близнецовые исследования вызывают преобладание мнения прийти к некоторым ролям генетических в происхождении врожденного слабоумия.

Наиболее распространено мнение о ведущей роли генетической в возникновении разницы в поставлении сходств (дискордантности) у близнецов при олигофрении. Изучения олигофренических близнецов показывают, что в той же семье (ДБ) близнецы имеют одинаковый дефект развития. Принимая во внимание то, что для них одинаковые условия воспитания, родительства, но в то же время, генетическая идентичность по условиям рождения, что они являются близнецами, по наследству. Сходство интеллектуального уровня еще Гальтон неоднократно подтверждал.



Однако объяснение умственной отсталости у детей при олигофрении у родителей неблагоприятным влиянием социальной среды ■ настоящее время не находит поддержки. Многочисленными исследованиями доказано, что изъятие таких детей из семьи ■ помещение их в специальные учреждения с условиями, благоприятными для их развития, не привели к желаемому результату. Несмотря на специальное обучение, интеллектуальные возможности этих больных не нормализовались.

### **Близнецовые исследования при олигофрении**

Ни у кого уже не вызывает сомнения ведущая роль наследственности ■ происхождении олигофрении. Это положение особенно убедительно подтверждается исследованиями близнецов с интеллектуальной неполноценностью. Близнецовые исследования олигофрении не только доказывают преобладание наследственных форм, но и позволяют прийти к некоторым выводам о соотносительной роли генетических и внешнесредовых факторов в происхождении врожденного или рано приобретенного слабоумия.

Наиболее распространенный метод определения соотносительной роли генетических факторов внешней среды ■ возникновении различий между индивидуумами — сопоставление сходства (конкордантности) ■ различий (дискордантности) генотипически идентичных и неидентичных близнецов по какому-либо признаку. В случае изучения олигофрении этим признаком является интеллектуальный дефект. Генетически идентичными являются однояйцевые близнецы (ОБ), неидентичными — двужайцевые (ДБ). Принято считать, что по своему генотипу ДБ сходны в той же мере, что и обычные сибсы. Однако, так как для них одинаковы время зачатия, условия внутриутробного существования, возраст и состояние здоровья родителей, условия постнатального развития, они идентичны по условиям внешней среды так же, как ■ ОБ. Но в то же время, генетическая идентичность ОБ предполагает, что они должны значительно чаще совпадать, чем ДБ, по наследственным признакам.

Сходство интеллектуального уровня у ОБ было установлено еще Гальтоном (цит. по П. Г. Бертынь, 1975) в конце прошлого и начале настоящего столетия и было неоднократно подтверждено ■ более поздних работах.



Большое значение имеют исследования Неуман (цит. по Г. П. Бертынь, 1975) и других авторов, показавших, что конкордантность ОБ по уровню умственного развития остается высокой и при раздельном их воспитании.

Работы, посвященные изучению олигофрении у близнецов, относительно немногочисленны. Не останавливаясь подробно на хорошо известных исследованиях 30-х и 60-х годов, в которых конкордантность по олигофрении ОБ достигала 90% и более, а ДБ — 60—65% (по-видимому, из-за подбора пар с двумя больными близнецами), мы приведем данные отечественных исследователей.

И. Я. Гуревич (1970) изучила безвыборочную серию близнецов (42 пары), выявленных среди учащихся вспомогательных школ Ленинграда. Конкордантность ОБ по олигофрении в степени дебильности составила 86%, ДБ — 26%, коэффициент наследуемости, вычисленный по формуле Хольцингера, — 0,81.

В книге Р. Л. Берг и С. Н. Давиденкова (1971) приводятся данные о частоте конкордантности по олигофрении: для ОБ — 97%, для ДБ — 37%.

Таким образом, большее сходство по олигофрении монозиготных близнецов несомненно.

Однако близнецовость, по-видимому, может сама по себе являться этиологическим фактором олигофрении. Об этом свидетельствует высокая частота близнецовости среди детей с олигофренией. Так Berg и Kirman (1960) установили, что среди умственно отсталых близнецы встречаются ■ 5% при 2,1% в популяции. По мнению авторов, многоплодие неблагоприятно влияет на внутриутробное и постнатальное развитие ребенка. Частые осложнения со стороны нервно-психической сферы при многоплодии подтверждаются в некоторой степени исследованиями Powers (1973). Автор показал, что близнецы, рожденные с малой массой, чаще, чем одиночно рожденные дети, страдают задержкой психического развития и детскими церебральными параличами. Увеличение частоты близнецов среди олигофренов с интеллектуальным дефектом в степени дебильности в  $2\frac{1}{2}$  раза против общего населения установила И. Я. Гуревич (1970). Большой интерес представляет работа В. Н. Морозова (1972), изучившего частоту близнецовости в группе осложненной и неосложненной олигофрении. По его данным, среди больных с осложненной олигофренией близнецы встречаются в 5,17% случаев, среди неосложненной — в 0,23%.



В настоящее время одну из самых больших безвыборочных серий близнецов с олигофренией исследовала Г. П. Бертынь (1975). Она опросила родителей 5109 учащихся вспомогательных школ. Среди них оказалось 189 близнецовых пар (3,7% при средней частоте близнецовости в популяции Москвы 0,75%). Из этого числа 143 пары близнецов (50 пар ОБ и 93 ДБ) были тщательно обследованы при помощи клинического, психологического, лабораторных, электрофизиологических, генеалогического методов исследования. В результате было установлено, что конкордантность по олигофрении у ОБ составляет 92%, у ДБ — 46,2%.

Г. П. Бертынь лично обследовала всех родителей и сибсов пробандов и выяснила, что семейная отягощенность олигофренией высока как у ОБ, так и у ДБ. Кроме выраженных случаев умственной отсталости, среди родителей и сибсов близнецов с олигофренией обнаружено накопление лиц с пограничными интеллектуальными расстройствами, имевших серьезные затруднения при обучении, а также неграмотных (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Семейная отягощенность олигофренией и пограничной умственной отсталостью ОБ и ДБ с олигофренией (по данным Г. П. Бертынь, 1975)

Обследованные контингенты	Частота, %			
	в семьях ОБ		в семьях ДБ	
	родители	сибсы	родители	сибсы
Интеллектуально полноценные	36,0	46,7	41,4	55,0
Олигофрены	38,0	35,5	35,0	36,0
Пограничные формы	26,0	17,6	23,6	9,0

При анализе частоты олигофрении у родителей близнецов было установлено, что умственная отсталость значительно чаще имеет место у матерей, чем у отцов. Отчетливый интеллектуальный дефект был выявлен у 50,3% матерей близнецов с олигофренией и у 21,6% их отцов.

Установленные факты свидетельствуют о том, что многоплодная беременность играла весьма второстепен-



ную роль в происхождении олигофрении у большей части пробандов ДБ. Г. П. Бертынь полагает, что патогенным влиянием самой многоплодной беременности обусловлена лишь небольшая часть случаев, равная разности между показателями частоты конкордантности ДБ по олигофрении ■ частоты олигофрении у сибсов ДБ, т. е. около 10%.

Внутрипарное сравнение структуры психического дефекта у близнецов-олигофренов, проведенное на основании классификации олигофрении М. С. Певзнер, показало, что наибольшая конкордантность отмечается при первой форме, характеризующейся диффузным недоразвитием коры головного мозга без выраженных нарушений ликворообращения, эмоционально-волевых расстройств и без локального поражения отдельных анализаторов. При этой форме наиболее высока отягощенность олигофренией родителей и сибсов пробандов. Несколько меньшая внутрипарная конкордантность и отягощенность олигофренией родителей и сибсов наблюдается при второй форме, которая характеризуется сочетанием поверхностного поражения коры мозга с нарушением ликвородинамики.

Аналогичные данные получены и для третьей формы, при которой интеллектуальный дефект сочетается с локальными симптомами.

Пятая форма (сочетание психического недоразвития с поражением подкорковых отделов мозга) и четвертая форма (сочетание недоразвития «интеллектуальной» сферы с поражением лобных долей) представлены небольшим количеством наблюдений. Тем не менее различия ■ конкордантности по пятой форме ОБ и ДБ свидетельствуют о том, что и эта форма олигофрении, которую большинство исследователей относят к экзогенной, в значительной мере является наследственно обусловленной.

Анализ дополнительных экзогенных вредностей в анамнезе близнецов с олигофренией позволил автору прийти к важному выводу, а именно: патогенные внешнесредовые факторы часто лишь осложняют течение заболевания, не являясь при этом первопричиной олигофрении.

В целом все исследования близнецов подтверждают ведущую роль генетических факторов ■ происхождении слабоумия.



## Инбридинг ■ олигофрения

Одним из важнейших методов определения роли наследственности ■ этиологии олигофрении является сопоставление частоты различных форм умственной отсталости в потомстве инбредных и аутбредных браков, в частности определение «генетического груза», т. е. числа «эквивалентов» олигофрении, находящихся ■ гетерозиготном состоянии среди населения.

При определении роли кровного родства родителей в выявлении умственной отсталости важную роль играет расчет коэффициента инбридинга. Говоря о коэффициенте инбридинга, необходимо остановиться на степени родства. Первая степень родства — это родство между родителями и детьми, между братьями ■ сестрами. Вторая степень родства — это родство между дядей, теткой ■ племянниками. Третья степень родства — родство между двоюродными сибсами. Доля идентичных генов, полученных от предков, будет различна при разных степенях родства. Так, при первой степени родства она составит  $\frac{1}{2}$ , при второй —  $\frac{1}{4}$ , при третьей —  $\frac{1}{8}$ .

Родственные браки — это браки между лицами, имеющими хотя бы одного общего предка. Естественно, что под такое определение может попасть колоссальное количество семей. В практических целях родственными браками считают те, в которых известны общие предки родителей пробанда в трех — четырех поколениях. Мерой степени родства между родителями является коэффициент инбридинга. Его можно рассчитать довольно просто, если родители больного имеют одного или двух общих предков. В этом случае следует пользоваться формулой:

$$F = A \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^{B+C},$$

где  $F$  — коэффициент инбридинга;  $A$  — удвоенное число общих предков у родителей;  $B$  — число ступеней передачи гена от общего предка или предков пробанду через его мать;  $C$  — число ступеней передачи гена от отца.

При расчете по этой формуле получают значения коэффициента инбридинга, постоянные для определенных типов инбредных браков (табл. 4).

Могут быть и более сложные случаи расчета коэффициента инбридинга, например, если общий предок сам произошел от кровнородственного брака или если в се-мье уже было несколько родственных браков. В зависи-



Т а б л и ц а 4  
Коэффициент инбридинга для разных браков

Типы браков	Коэффициент инбридинга
Между отцом и дочерью или матерью и сыном (инцестный брак)	0,5
Между сибсами	0,25
Между дядей и племянницей или теткой и племянником	0,125
Между полусибсами	0,125
Между двоюродными сибсами	0,0625
Между двоюродными дядей и племянницей или теткой ■ племянником	0,03125
Между троюродными сибсами	0,015625

мости от частоты и характера родственных брачных связей в населении рассчитывается коэффициент инбридинга для популяций. Согласно данным Imaizumi с соавт. (1975), общий коэффициент инбридинга для США равен 0,00008, для Канады — 0,00045, для Бразилии — 0,00225, для Чили — 0,00074, для Аргентины — 0,00058, для Мексики — 0,00031, для Франции — 0,0011, для Бельгии — 0,0005, для Нидерландов — 0,00001, для Японии — 0,0213. Таким образом, население разных стран может существенно различаться по коэффициенту инбридинга.

Исследование, проведенное в широком масштабе в отношении генов, вызывающих смерть в утробном, детском и юношеском возрасте (Morton e. a., 1956; Morton, 1960, 1961) показало, что каждый человек гетерозиготен по нескольким генам, снижающим жизнеспособность. В связи с этим пришлось ввести понятие «эквивалент летальности». Дело в том, что в инбредных группах населения снижение жизнеспособности идет главным образом за счет неопределенных рецессивов, а не за счет выщепления гомозиготных генотипов с четким летальным действием. За один эквивалент летальности принимали 10 факторов, каждый из которых снижал жизнеспособность на 10%, или 5 факторов, снижающих жизнеспособность на 20% каждый. При всей формальности и условности таких расчетов они позволяют оценить количественно рецессивный генетический груз.



Применив аналогичный подход, Morton с соавт. (1977) проанализировали семьи 1280 умственно отсталых, изученные ранее Reugose, ■ показали, что слабоумие в них обусловлено 361 аутосомным локусом. Учитывая множество патогенетических процессов, которые способны нарушить нормальное формирование, развитие или функционирование центральной нервной системы, не следует удивляться такому огромному числу генов, способных привести к олигофрении.

Благодаря теории генетических эквивалентов стала возможной оценка генетического груза ■ разных популяциях. Так, в пересчете Мортон в Швеции двое из 3 людей гетерозиготны по генам олигофрении. Для популяции Японии цифры эквивалентов олигофрении более низки, так как постоянно шедший в этой стране инбридинг представлял под действие отбора всю массу вредных рецессивов.

В нашей стране аналогичное исследование было проведено М. Б. Даниэловым (1974) в Самаркандской области. При помощи метода Мортон автор определил наличие скрытых генов олигофрении в самаркандской популяции, характеризующейся большим числом многодетных семей, относительной стабильностью и высокой инбредностью. Расчеты показали, что каждая гамета несет в среднем по два эквивалента олигофрении, выражающихся в гомозиготном состоянии в виде тяжелых форм олигофрении. Высокая нагруженность населения рецессивными эквивалентами олигофрении заставляет обратить особое внимание на кровнородственные браки как на важный источник олигофрении. Необходимо, однако, сделать важную оговорку. Дело ■ том, что установление кровного родства родителей по родословным крайне недостаточно отражает истинное положение вещей. Родство в семьях редко запоминается ■ учитывается дальше четвертого поколения, особенно если оно имеет место по женской линии, что сопровождается сменой фамилий. Неполнота данных о кровном родстве родителей, полученных методом опроса, частично восполняется изонимным методом, при котором родственниками считаются все жители деревни, носящие одну и ту же фамилию. Однако ■ таким методом едва ли удастся учесть все родственные связи более чем за 3—4 поколения. Между тем для человечества ■ высшей степени характерен «эффект родоначальника». По самым скромным подсчетам при благоприят-



ных для размножения условиях одна семья за 100—150 лет может дать до 6000 потомков. Как показало изучение распространения многих десятков наследственных болезней, такие темпы воспроизведения потомства в сельских местностях не являются исключением.

Доказательством неблагоприятного влияния кровного родства родителей на уровень интеллектуального развития потомства являются исследования Schull и Neel (1972). Авторы опубликовали результаты сравнения среднего интеллектуального уровня у лиц инбредной и аутбредной группы в Японии. Уровень умственного развития у лиц, происходящих из инбредных семей, оказался значительно ниже. Roberts (1967) пришел к аналогичному выводу несколько другим путем. Изучая население острова Тристан-да-Кунья, он разбил его на шесть групп по уровню умственных способностей. Для каждой группы в отдельности был рассчитан коэффициент инбридинга. Результаты сравнения показателей свидетельствовали о том, что в каждой последующей (по мере снижения коэффициента интеллектуальности) группе населения коэффициент инбридинга достоверно увеличивался.

Роль кровного родства в происхождении олигофрении показали E. и S. Reed (1965). При исследовании потомства 77 родственных браков авторы установили четкую корреляцию частоты умственной отсталости среди детей со степенью родства между родителями. Средняя частота олигофрении среди сибсов во всех родственных браках в исследовании авторов оказалась существенно более высокой, чем в населении (табл. 5). Аналогичные результаты получил при изучении кузенных браков в Швеции Вööк (1957). Согласно его данным, частота олигофрении от двоюродных браков равна 5,5% при 1,3% в контроле.

Высокая опасность для потомства близкородственных браков убедительно демонстрируется в работе Seemanova (1970), обследовавшей 149 детей, родившихся от incestной связи. Общая смертность детей до 15 лет составила в этих семьях 20,2%. Среди причин смерти видное место занимали врожденные пороки, аномалии развития, недоношенность, дистрофия. Вычисленная скрытая генетическая отягощенность составила 4,72 вредных рецессивных эквивалентов. В то же время в кузенных браках смертность потомства оказалась значительно более низкой — 6,3%. Автор отмечает, что из 127 оставшихся в живых детей, родившихся от incestных браков, у 58

Частота олигофрении  
между родителями

Степень родства между родителями

Инцестные браки  
Браки между лицами II  
степени родства

Двоюродные браки

Остальные кровнородственные  
браки

Всего . . .

(45,9%) было найдено  
влияние.

Интересны данные о  
родства между родителями  
популяции, характеризую-  
инбридинга. Согласно да-  
ли детей с олигофренией  
в кровном родстве в 7,7%  
в 5,7%, родители детей с  
тин — в 13,5% случаев. Но  
что общая частота кровно-  
ской популяции равна 5,5%  
зывают, что от инбредных  
с глубоким недоразвитием  
М. Б. Даниэлова (1973)  
стоте кровнородственных  
В инбредных семьях по-  
олигофрении для сибсов  
ются редким в областях  
ми детей, страдающих ум-  
ет 70% (Joshia, 1975). В  
ные формы представлени-  
аутосомно-рецессивными  
Частота родственных о-  
жду родителями оли-  
адами. Этот фак-



Таблица 5

Частота олигофрении у детей при разной степени родства между родителями (по данным Е. ■ S. Reed, 1965)

Степень родства между родителями	Всего детей	Из них с олигофренией	%
Инцестные браки	6	3	50,0
Браки между лицами II степени родства	15	4	26,6
Двоюродные браки	236	22	9,3
Остальные кровнородственные браки	143	6	4,2
Всего . . .	400	35	9,0

(45,9%) было найдено не менее одной аномалии развития.

Интересны данные о повышении частоты кровного родства между родителями олигофренов в японской популяции, характеризующейся высоким коэффициентом инбридинга. Согласно данным Kishimoto (1962), родители детей с олигофренией в степени дебильности состоят в кровном родстве в 7,7% случаев, родители имбецилов — в 5,7%, родители детей со слабоумием в степени идиотии — в 13,5% случаев. Необходимо при этом отметить, что общая частота кровнородственных браков в Японской популяции равна 5,5%. Приведенные данные показывают, что от инбредных браков чаще рождаются дети с глубоким недоразвитием мозга. В то же время данные М. Б. Даниэлова (1975) свидетельствуют о высокой частоте кровнородственных браков между родителями детей со слабоумием ■ степени дебильности и идиотии. В инбредных семьях по сравнению с аутбредными риск олигофрении для sibсов выше более чем в 2 раза.

В Индии, в областях, где родственные браки не являются редким явлением, кровное родство между родителями детей, страдающих умственной отсталостью, достигает 70% (Joshia, 1975). В таких популяциях наследственные формы представлены главным образом тяжелыми аутосомно-рецессивными заболеваниями.

Частота родственных браков повышена не только между родителями олигофренов, но и между их бабушками и дедами. Этот факт убедительно показан Такака (1972) на



семьях 273 больных с тяжелыми формами общего психического недоразвития.

На основании всего вышеизложенного становится совершенно очевидной роль кровного родства между родителями в выщеплении гомозигот по летальным или полuletальным аутосомно-рецессивным мутациям и, в частности, по рецессивным генам олигофрении.

Помимо кровного родства между родителями, проявлению эффекта родоначальника способствует географическая изолированность популяций, эндогамность и дрейф генов. Так, например, 28 больных с синдромом Шегрена — Ларссона, описанные впервые этими авторами в 1957 г., были родом из Северной Швеции. Все 28 больных с олигофренией, сочетающейся со спастическими параличами и врожденным ихтиозом, произошли от одной мутации, возникшей 600 лет назад.

Еще в 1931 г. Sjögren показал, что в отдельных областях Южной Швеции, в очагах с высокой частотой кровнородственных браков, была сосредоточена большая часть случаев ювенильной амавротической идиотии.

Известно, что самой высокой частоты болезнь Тея — Сакса достигает среди евреев ашкенази. Этот факт хорошо объясняется эффектом родоначальника (Chase, McKusick, 1972). Тем не менее имеется и другая точка зрения, объясняющая накопление случаев ювенильной амавротической идиотии (болезни Тея — Сакса) среди этой этнической группы не эффектом родоначальника, а преимущественно гетерозиготных носителей гена перед нормальными гомозиготами (Myrianthoroulos e. a., 1972). Правда, такое объяснение полностью опровергается последним исследованием Kelly с соавт. (1975), которые обнаружили чрезвычайно высокую частоту гена болезни Тея — Сакса в одной пенсильванской семье голландского происхождения, где неоспоримо имел место эффект родоначальника. Согласно данным автора, частота гена ювенильной амавротической идиотии составила в этой семье 0,0051 при частоте этого гена среди евреев ашкенази 0,015 и не ашкенази — 0,0015.

Аналогичные данные приводит ■ отношении частоты гена болезни Гоше. Согласно расчетам, при высокой частоте этого заболевания среди евреев распространение гена в разных этнических группах Израиля неравномерно. Среди ашкенази его частота достигает 0,02, а среди евреев другого происхождения — меньше 0,005 Fried, (1974).



Согласно данным Weinberger с соавт. (1974), частота цистинурии среди евреев ливийского происхождения ■ 10—20 раз выше, чем в панмиксных популяциях, и достигает 1 : 2500. Частота гетерозигот, по данным исследования школьников, составляет 3—4%. Исследования Costeff с соавт. (1977) наглядно иллюстрируют роль кровного родства между родителями ■ выявлении рецессивных форм слабоумия. Авторы обнаружили существенное повышение частоты кузенных браков между здоровыми родителями детей со спородической недифференцированной умственной отсталостью в разных этнических группах Израиля. При глубоком слабоумии у пробандов уровень кузенных браков был в 2—5 раз выше популяционного. При легкой умственной отсталости увеличение кузенных браков было выражено ■ меньшей степени. Доля выщепленных рецессивных гомозигот ■ неродственных и кузенных семьях составила при глубоком слабоумии 18—19% ■ 74—76% соответственно, при легком — 5 ■ 41%. Немалую роль играет ■ дрейф генов.

При изучении антропологических ■ географических аспектов ФКУ ■ скандинавских странах Saugstad (1975a, b) установил, что гетерозиготы по гену ФКУ в Норвегии имеют общих ассимилированных с местным населением предков кельтского происхождения, которые появились в данной области 1000 лет назад. Частота ФКУ ■ Ирландии ■ Исландии пропорциональна проценту жителей кельтского происхождения. Падение частоты ФКУ наблюдается по линии от Ирландии, Шотландии, Исландии к Дании, Норвегии, Швеции, т. е. по линии экстракции кельтов из соответствующих популяций.

Таким образом, эффект родоначальника ■ дрейф генов являются основными факторами, поддерживающими в человеческой популяции менделирование многих редких рецессивных патологических мутаций, несмотря на то что они постоянно подвергаются действию естественной элиминации и отбора.

Однако эффект родоначальника имеет существенное значение для выявления только тяжелых форм олигофрении у детей, рожденных интеллектуально полноценными родителями. В семьях же, где умственной отсталостью страдают один или оба родителя пробандов, а также где у сибсов имеется легкая или пограничная умственная отсталость, рецессивность не играет сколько-нибудь заметной роли в происхождении семейного слабоумия.



Фенотипические проявления наследственных форм олигофрении могут существенно варьировать как по тяжести поражения мозга, так и по степени проявления тех или иных симптомов. Одной из причин их клинического полиморфизма может являться генетическая неоднородность одних и тех же заболеваний и синдромов.

Генетический полиморфизм может быть связан с возможностью одновременного существования в популяции нескольких аллельных форм одного и того же гена, т. е. с его полиаллельностью. При мутациях в разных генах, отвечающих за нормальное состояние одного и того же органа, системы или процесса, а также одной и той же стадии развития, могут возникнуть сходные анатомические или функциональные изменения. Большинство исследователей придерживаются точки зрения, что сходные патоморфологические и патогенетические изменения, каким бы числом генов они ни вызывались, следует рассматривать в рамках одной и той же нозологической формы. Следовательно, другим видом генетического полиморфизма может являться генокопирование, или полилокусность наследственной болезни.

Причины фенотипического полиморфизма олигофрений не исчерпываются только их генетической неоднородностью. В варибельности клинических проявлений наследственных болезней большое значение, помимо своеобразия патологического гена, имеют индивидуальные особенности всего генотипа, на фоне которого реализуются патологические мутации и различные влияния внешней среды. Это положение, выдвинутое еще в 30-х годах С. Н. Давиденковым (1934, 1947), успешно подтверждается исследованиями современных медицинских генетиков.

### ГЛАВА III

#### НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЭМБРИО- И ФЕТОПАТИИ

Врожденное слабоумие имеет чаще всего наследственное происхождение. Об этом свидетельствует не только относительно высокая частота генетической патологии новорожденных, но также малый удельный вес эмбрио- и фетопатий среди экзогенных олигофрений. Согласно данным Kirman (1972), 73% экзогенных олигофрений



относится по времени поражения мозга к природовому периоду, 18% — к постнатальному и только 9% — к антенатальному. Если считать, что в среднем на долю олигофрений пренатального происхождения приходится 70% всех случаев общего психического недоразвития, то нетрудно рассчитать, что доля наследственных форм составит среди всех эмбрио- и фетопатий не менее 90%.

Наследственное врожденное слабоумие обязано своим происхождением аномалиям набора хромосом, а также мутациям в генах, функционирующих в период внутриутробного развития организма.

В стадии эмбриогенеза происходит морфологическое формирование организма. Процесс морфогенеза находится под строгим генетическим контролем. Генетически детерминированы все стадии деления зиготы, образования зародышевых листков, закладки тканей и органов, формирования органов и систем. Нормальное прохождение разных стадий развития определяется последовательной депрессией генов, контролирующих предыдущие стадии.

Так, нормальное течение процессов формирования органов возможно только при последовательном угнетении тканеспецифических генов (Б. В. Конюхов, 1975). Нарушение порядка активизации или депрессии генов, определяющих ту или другую стадию морфогенеза, может привести к искажению или остановке нормального хода развития организма в целом или отдельных органов.

Морфогенез и функциональное созревание центральной нервной системы, наиболее сложной и высокоорганизованной системы человеческого организма, безусловно, находится под контролем множества генов. Мутации в любом из них могут привести к остановке и искажению развития, к функциональной неполноценности и к дезинтеграции деятельности мозга. Многочисленность генов, контролирующих развитие центральной нервной системы, предусматривает возможность возникновения большого числа разных наследственных форм эмбрио- и фетопатий, а также редкость каждого отдельного заболевания.

Сходные в клиническом отношении синдромы эмбрио- и фетопатий могут возникнуть в результате действия разных генных мутаций, а также экзогенных патогенных агентов.

В связи с этим многие синдромы могут оказаться генетически и этиологически неоднородными.



## Эмбриопатии

Эмбриопатии — болезни развития эмбриона. Как уже указывалось, по времени поражения все эмбриопатии можно разделить на ранние и поздние. Причиной ранних наследственных эмбриопатий чаще являются хромосомные и геномные мутации, поздних — изменения в отдельных генах или в полигенных системах. Как хромосомные, так и генные эмбриопатии по клиническим проявлениям делят на дифференцированные и недифференцированные формы. К первым относят синдромы со специфическим, ко вторым — с неспецифическим фенотипом.

### Хромосомные формы олигофрении

По суммарным данным четырех последних работ (Н. П. Бочков и др., 1974; Berger, 1975; Hamerton e. a., 1975; Nielsen, Sillesen, 1975), включающих данные цитогенетического исследования 72 770 новорожденных, частота аномалий хромосомного набора у детей при рождении составляет 0,62%. Примерно, у 40% новорожденных с аномальным кариотипом имеются аномалии половых хромосом, у 60% — аутосом.

Согласно данным Berger (1975), среди аутосомных аномалий до 40% составляют изменения числа хромосом (трисомии и редкие моносомии) и 60% — структурные аномалии. Последние в  $\frac{4}{5}$  случаев представлены сбалансированными и в  $\frac{1}{5}$  — несбалансированными перестройками. Внутриутробное недоразвитие мозга имеет место примерно у 40—45% больных с аномалиями половых хромосом и почти у всех детей с трисомиями и несбалансированными структурными перестройками аутосом. В соответствии с этим частота хромосомных форм олигофрении среди новорожденных достигает 0,4—0,5%. Так как значительная часть больных погибает в период новорожденности, в первые недели, месяцы и годы жизни, то среди детей каждой последующей возрастной группы аномалии хромосомного набора встречаются реже, чем в предыдущей. Тем не менее исследования последних лет показали, что частота хромосомных форм олигофрении, включая болезнь Дауна, среди всех детей, страдающих общим психическим недоразвитием, достигает 14—20%.

Реализация генетического дисбаланса, возникающего в связи с аутосомными и геномными мутациями, происхо-



дит в ранних стадиях эмбриогенеза. Полиплоидные организмы маложизнеспособны ■ обычно элиминируются внутриутробно или вскоре после рождения. Поэтому у больных олигофренией встречаются мутации хромосом, связанные с изменением их структуры или числа.

Фенотип аутосомных аномалий формируется в период раннего эмбриогенеза (ранние эмбриопатии). Он складывается из неспецифических симптомов недоразвития организма ■ целом и специфических проявлений, характерных для генетического состава аберрантных хромосом. Неспецифические симптомы представляют собой набор дизморфий, отражающих время реализации генетического дисбаланса в эмбриогенезе. Большая часть из них представляет собой сохранившиеся ранние онто- ■ филогенетические образования, которые на определенных этапах эмбрионального развития являлись физиологической нормой.

Олигофрения при аномалиях набора аутосом также является неспецифическим симптомом, возникающим в связи с ранним тотальным нарушением морфогенеза центральной нервной системы.

Специфические симптомы хромосомных болезней не всегда можно обнаружить визуально. Генетическую специфичность их чаще удастся выявить при помощи специальных методов исследования (биохимических, иммунологических, морфологических и др.). Результаты таких исследований являются основой для картирования хромосом.

Несмотря на неспецифичность отдельных дизморфий, их сочетание может быть более или менее постоянным при одних ■ тех же аутосомных аномалиях, что ■ создает определенную специфичность визуального (феноменологического) фенотипа. Тот факт, что видимая симптоматика хромосомных болезней определяется временем поражения организма в эмбриогенезе, создает широкие возможности для их фенокопирования. Поэтому каждый случай общего психического недоразвития, сочетающегося с множественными морфодисплазиями, подлежит цитогенетическому исследованию.

Вопрос о времени реализации генетического дисбаланса при аномалиях половых хромосом более сложен. Интенсивная ранняя элиминация организмов с моносомией X свидетельствует о том, что отсутствие одной из X-хромосом влияет на их общее развитие уже в ранних



стадиях эмбриогенеза (Carr, 1969). При наличии в кариотипе лишней X-хромосомы и тем более Y-хромосомы интенсивной убыли эмбрионов не отмечается и у большей части больных не имеется выраженных признаков раннего нарушения развития всего организма. Слабоумие наблюдается также не у всех больных и редко достигает выраженной степени. Основная симптоматика этих хромосомных болезней складывается из грубого первичного недоразвития половых органов и связанных с этим эндокринных нарушений. Таким образом, можно предположить или более позднюю реализацию генетического дисбаланса в онтогенезе, или избирательность эффекта большинства гоносомных аномалий.

**Аномалии аутосом.** Как показано выше, фенотип аутосомных аномалий представляет собой сочетание множества дизморфий. Особенно часто наблюдаются аномалии строения лица: своеобразный разрез глаз (монголоидный, антимонголоидный, круглый), гипертелоризм, эпикант, микрогнатия, или недоразвитие верхней челюсти. Почти постоянным симптомом являются деформации, нарушения размеров или расположения ушных раковин. Размеры черепа, как правило, уменьшены, а сам череп деформирован (брахицефалия, долихоцефалия, плагицефалия, акроцефалия). Диспластичность телосложения может быть и менее грубой. Нередки дизрафические симптомы: незаращение неба, позвоночника, колломы радужной и других оболочек глаз. У многих больных можно видеть короткую шею, низко расположенную линию роста волос, укорочение грудной клетки. Очень часто наблюдаются аномалии формирования пальцев на руках и ногах (гипоплазии фаланг, искривление пальцев, синдактилии, полидактилии, широкопалость и т. д.). При дерматоглифическом исследовании выявляются различные аномалии кожного узора на пальцах и ладонях. У многих больных имеется поперечная ладонная складка на одной или обеих руках. Изменения дерматоглифики подтверждают эмбриональное происхождение хромосомных болезней, так как кожный узор формируется в первые 15—16 нед внутриутробной жизни. Для отдельных хромосомных аномалий дерматоглифические находки могут быть специфичными.

Одним из постоянных симптомов хромосомных болезней являются пороки развития внутренних органов. При жизни обычно удается диагностировать врожденные по-



роки сердца ■ сосудистой системы. Посмертно обнаруживают трудно распознаваемые при жизни дефекты: неразделение легких на доли, дефекты мочеполовой системы, добавочные доли ■ печени ■ селезенке и др.

У подавляющего большинства детей с хромосомными формами олигофрении имеется внутриутробная гипотрофия ■ общее физическое недоразвитие, которые развиваются вторично в связи с общим нарушением трофических процессов во внутриутробном периоде. Больные очень часто рождаются с малой массой (менее 2500 г) даже при доношенной беременности. В дальнейшем, в постнатальной жизни, они резко отстают по показателям массы тела и роста от здоровых сверстников.

Психический дефект при хромосомных формах олигофрении представляет собой тотальное относительно равномерное психическое недоразвитие с особенно резко выраженным недоразвитием наиболее молодых в онтогенетическом отношении, поздно формирующихся отделов мозга. Тонкая структура психического дефекта характеризуется глубоким или выраженным недоразвитием интеллектуальной сферы, на фоне которого отмечается относительная сохранность низших церебральных функций: примитивных форм поведения, элементарных эмоциональных реакций, способности к механическому запоминанию и неосмысленному подражанию. Благодаря этим особенностям психики у ряда больных с хромосомными формами олигофрении формируются элементарные приспособительные реакции, которые могут ввести в заблуждение относительно тяжести интеллектуальных расстройств. Дети с аномальным набором хромосом могут различаться по темпераменту.

Необходимо отметить, что хромосомные формы олигофрении часто осложняются эпилептическими припадками. Повышенная судорожная готовность обусловлена, по видимому, глубоким недоразвитием мозговых структур. У большинства больных имеется рассеянная неврологическая микросимптоматика: косоглазие, птоз или полуптоз, асимметрия лицевой иннервации, недоразвитие моторики. Особенно частым симптомом является мышечная гипотония. В отдельных случаях имеют место спастические параличи, связанные, очевидно, с грубым недоразвитием двигательных систем мозга.

Таким образом, фенотипический эффект хромосомных аномалий представляет собой патологию развития, охва-



тывающую весь эмбрион в целом, ведущую к нарушению формирования органов и к изменению внешнего вида плода.

Наряду с основными симптомами тотального недоразвития организма в клинической картине олигофрений хромосомного происхождения нередко можно встретить осложняющие симптомы, связанные с дополнительными экзогенными вредностями анте- и перинатального периодов. Реализация вредных воздействий внешней среды у организмов с аномальным хромосомным набором происходит при самой незначительной интенсивности и распространенности действия патогенного агента. У больных с указаниями в анамнезе на патологию беременности, родов или раннего постнатального периода чаще, чем у других, можно видеть двигательные нарушения, эпилептические припадки, астенические состояния и расстройства поведения по органическому типу. В этих случаях целесообразно говорить об осложненном слабоумии.

В целом хромосомные формы олигофрений представляют собой резидуальные состояния ■ характеризуются непрогредиентностью психических нарушений. Умственное развитие больных аномально с рождения и его эволютивная положительная динамика крайне замедлена.

На основании чисто морфологического сходства пороков развития и внешнего вида больных выделены хромосомные синдромы со специфическим фенотипом.

Аутосомные синдромы: а) Трисомии: трисомия 13 — синдром Патау, трисомия 18 — синдром Эдвардса, трисомия 21 — болезнь Дауна. Фенотипы указанных синдромов хорошо известны и описаны в руководствах и монографиях, посвященных хромосомным болезням человека. Здесь мы приводим только некоторые данные, имеющие значение для медико-генетического консультирования (табл. 6).

б) Синдромы делеций: короткого плеча хромосомы 4 (4p—) — синдром Вольфа, короткого плеча хромосомы 5 (5p—) — синдром крика кошки, короткого и длинного плеча хромосомы 18 (18p— и 18q—).

В последние годы значительно усовершенствовалась техника цитогенетических исследований, благодаря чему удалось выявить и изучить ряд новых хромосомных синдромов. В настоящее время известны трисомии (регулярные или частичные) по всем хромосомам группы С (Vegger, 1972). Фенотип некоторых из них также достаточно



Таблица 6

## Данные о синдромах трисомий 13, 18 ■ 21

Показатель	Трисомия 13	Трисомия 18	Трисомия 21
Средняя частота среди новорожденных	1 : 10 000	1 : 2500	1 : 700
Средняя продолжительность жизни больных	13—14 нед.	10—12 нед.	20 лет
Средний возраст матерей к рождению больных	30—32 года	30—32 года	32—34 года
Отношение числа мальчиков к числу девочек	1 : 1	1 : 3,2	1 : 1
Средняя частота регулярных трисомий у больных, переживших первый год жизни	25%	Очень редко	93%
Частота транслокационных вариантов	25%	Редко	5%
Частота мозаичных вариантов трисомий	50%	50%	2%

специфичен, только малоизвестен. Например, больные с регулярной трисомией 8 отличаются неплохой жизнеспособностью. Об этом свидетельствует возраст их выявления: от 5 мес до 28 лет. При трисомии 8 не наблюдается выраженной внутриутробной гипотрофии (масса больных при рождении от 2770 до 4000 г). В постнатальном периоде эти больные также не отстают по показателям роста и массы от сверстников. Клинический фенотип трисомии 8 характеризуется определенными, наиболее часто встречающимися симптомами: костно-суставными аномалиями (узкий деформированный таз, деформации позвоночника, грудной клетки, суставов, особенно часто надколенника) и характерным внешним видом (широкий крупный нос, микроретрогнатия, вывернутая нижняя губа, большие деформированные уши, брахидактилия ■ дисплазия ногтей). Все больные страдают общим психическим недоразвитием, но степень его может существенно различаться (от дебильности до идиотии). Кроме перечисленных морфодисплазий, возможны и другие проявления нарушения эмбрионального развития, локализация и выраженность которых могут сильно варьировать.



В качестве отдельного синдрома выделяют и трисомию 10, которая характеризуется олигофренией, сочетающейся с гидроцефалией, экзофтальмом и амблиопией. Известны также синдромы частичных трисомий: трисомии по длинному плечу хромосомы 7, короткому плечу хромосомы 9 и др.

В группе D, кроме известной трисомии по хромосомам 13 (синдром Патау), выделена трисомия 14 и описано несколько случаев частичной трисомии по длинному плечу хромосомы 15. В группе G дифференцируют трисомию 22.

Частичные трисомии часто возникают в связи с семейными сбалансированными транслокациями, так же как и синдромы делеций. В качестве примера приведем кариотип больного олигофренией с частичной трисомией по длинному плечу хромосомы 15 (рис. 1, а). Доказательством того, что избыточный хромосомный материал у пробанда представляет собой часть длинного плеча хромосомы 15, является кариотип его матери — носительницы сбалансированной транслокации  $15q-5p+$ .

В литературе последних лет имеются многочисленные данные о транслокациях, делециях и кольцевых хромосомах во всех группах. Мы не можем подробно останавливаться на фенотипических особенностях отдельных хромосомных синдромов и в качестве иллюстраций редких аутосомных аномалий (кольцевых хромосом) у больных олигофренией представляем фотографии двух детей, в кариотипе которых обнаружены кольцевая хромосома 13 (рис. 2) и кольцевая хромосома 18 (рис. 3). Фенотип последней больной напоминает синдром  $18q-$ .

Синдромы, связанные с аномалиями в системе половых хромосом. Аномалии гоносом представлены основными четырьмя синдромами: у женщин — моносомия X (синдром Шерешевского—Тернера) и трисомия X, у мужчин — синдром лишней X-хромосомы (синдром Клейнфельтера) и синдром лишней Y-хромосомы.

Генетической особенностью гоносомных аномалий является чрезвычайно частый мозаицизм и возможность содержания в кариотипе более чем одной лишней X-хромосомы у мужчин, а у женщин возможность образования тетра- и пентасомий X.

Олигофрения имеет место не у всех больных с патологией в сфере половых хромосом. Частота больных с го-



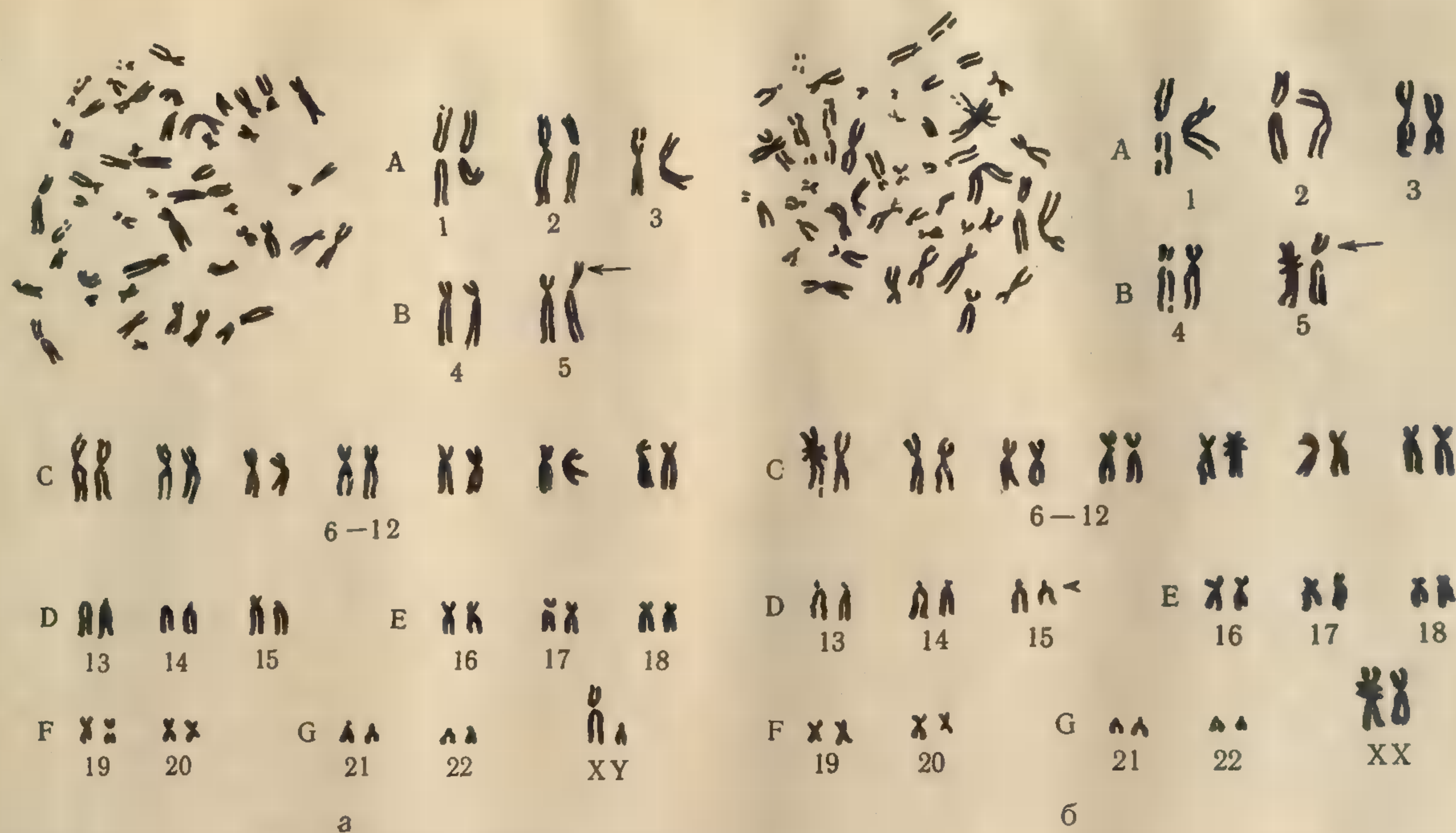


Рис. 1. Частичная трисомия по длинному плечу хромосомы 15, образовавшаяся в результате семейной транслокации 15q—/5p+.

а — кариотип больного с частичной трисомией по длинному плечу хромосомы 15. Стрелкой показан избыток хромосомного материала на коротком плече одной из хромосом 5; б — кариотип матери больного. Стрелкой в группе D показана делеция длинного плеча одной из хромосом 15, ■ группе В обозначена транслокация делетированного участка длинного плеча хромосомы 15 на короткое плечо одной из хромосом 5 (наблюдение М. Г. Блюминой и О. А. Подугольниковой).





Рис. 2. Мальчик 4 лет, страдающий олигофренией, в кариотипе которого обнаружена кольцевая хромосома 13. Здесь и на рис. 3 кольцевые хромосомы указаны стрелкой (наблюдение М. Г. Блюминой и В. С. Деминцевой).

носомными аномалиями в разных контингентах представлена в табл. 7.

**Синдром ХУУ.** Распространенность больных с лишней Y-хромосомой в разных контингентах делает понятным, почему в течение длительного времени внимание ученых было приковано к проблеме связи кариотипа ХУУ с преступности. Отмечали высокую частоту антисоциальных поступков в анамнезах лиц с Y-хромосомой в кариотипе. Предполагали, что им свойственны такие особенности психики, которые способствуют вступлению на путь преступления. Наряду с этим приводили данные, свидетельствующие о том, что лишняя Y-хромосома не больше, чем другие генетические нарушения, влияет на преступность, что мужчины с лишней Y-хромосомой реже, чем лица с нормальным кариотипом, совершают преступления, носящие характер насилия (Nielsen, 1970).



Рис. 3. Больная олигофренией, обнаружена кольцевая хромосома 13.

Подробное изучение ХУУ (Nielsen e. a., 1970) основанной на особенностях и аффективности этих больных редких и скромных таких черт, как жестокость, нетерпеливость и быстрая истощаемость, не способных глубоко видеть последствия своих поступков. Проблема связи между наличием лишней Y-хромосомы и преступностью, таким образом, остается открытой. В настоящее время ведутся исследования, направленные на выяснение роли Y-хромосомы в формировании характера насилия.





Рис. 3. Больная олигофренией (1 год 10 мес), в кариотипе которой обнаружена кольцевая хромосома 18 (наблюдение М. Г. Блюминой ■ В. С. Деминцевой).

Подробное изучение психики больных с синдромом ХУУ (Nielsen e. a., 1973; Noel e. a., 1974) показало, что основной особенностью их являются психическая незрелость и аффективные нарушения. По мнению авторов, «эти больные редко бывают лидерами, чаще они нерешительны и скромны». В то же время для них характерны такие черты, как скрытность, повышенная возбудимость, нетерпеливость, раздражительность, импульсивность и быстрая истощаемость. Они крайне внушаемы, не способны глубоко проанализировать ситуацию ■ предвидеть последствия своих поступков. Естественно, что такие особенности психики в сочетании с ее незрелостью являются хорошей почвой для совершения антисоциальных поступков.

Проблема связи кариотипа ХУУ и преступности остается, таким образом, достаточно острой. Скринирование мальчиков на наличие лишней Y-хромосомы приобретает большое социальное значение. Своевременное выявление лиц с кариотипом ХУУ, строгий учет их и создание определенных условий для их воспитания являются серьезной



**Таблица 7**  
**Частота больных с аномалиями гоносом в разных контингентах (по суммарным данным литературы)**

Контингент	Средняя частота, %			
	среди мужчин		среди женщин	
	47, ХХУ	47, ХУУ	45, ХО	47, ХХХ
Общая популяция новорожденных	0,1—0,15	0,12	0,3	0,1
Психически больные	0,48	0,74	0,07	0,23
Больные:				
олигофренией	0,78	0,37	1,05	0,7—1,0
шизофренией	0,41	—	—	—
эпилепсией	0,3—0,8	—	—	—
психопатией	0,3	4,7	—	—
Мужчины				
с гинекомастией	30,4	—	—	—
бесплодные	7,31	—	—	—
высокого роста (выше 180 см)	—	0,45	—	—
с антисоциальным поведением без учета роста	—	2,4	—	—
психически больные высокого роста	—	2,7	—	—
агрессивные психически больные высокого роста	—	7,0	—	—
преступники высокого роста	—	15,0	—	—

мерой предупреждения совершения ими правонарушений в подростковом и взрослом возрасте.

Большинство мужчин с кариотипом ХУУ интеллектуально полноценны, но уровень их умственного развития чаще всего находится в пределах низкой или средней нормы. Олигофрения наблюдается не более чем у 10—15% из них. Степень интеллектуального дефекта расценивается обычно как дебильность. Глубокое слабоумие у лиц с кариотипом ХУУ наблюдается крайне редко.

Наиболее частыми неврологическими симптомами являются симптомы, свидетельствующие о недоразвитии



или поражении мозжечка: нарушение координации движений, интенционный тремор. В соматическом статусе у большинства мужчин с лишней Y-хромосомой специфических дизморфий обнаружить не удалось, несмотря на то, что у некоторых из них имеются аномалии (чаще микроаномалии) и отдельные пороки развития. Наиболее частым, хотя ■ не абсолютным, признаком является высокий рост. У 60—70% больных рост превышает 180 см.

У всех мужчин с кариотипом XYY имеется патология гонадотропной системы. При внешне правильно сформированных половых органах отмечается гипоплазия яичек (микроорхидизм, криптоорхизм), ■ при их гистологическом исследовании выявлены уменьшение числа семенных канальцев, их извитость, гиалинизация ■ утолщение базальных мембран. Число герментативных клеток резко уменьшено. В крови в ряде случаев повышено содержание лютеинизирующего гормона. Такие мужчины, как правило, бесплодны.

*Синдром Клейнфельтера (XXY).* Генетической особенностью синдрома Клейнфельтера является большая частота мозаичных вариантов и существование атипичных кариотипов (XXXY, XXY и т. д.).

Необходимо отметить, что лишняя X-хромосома у мужчин приводит к разнообразным изменениям психики. Общее психическое недоразвитие встречается чаще, чем при синдроме XYY, но не является абсолютным симптомом болезни. Интеллектуальный дефект у больных достигает обычно степени дебильности. Характерными особенностями личности являются психический инфантилизм, астения, внушаемость, пассивность и безынициативность (М. М. Райская, 1972). Этих больных также нередко можно выявить среди преступников, что объясняется главным образом их внушаемостью и подчиняемостью. У больных с синдромом Клейнфельтера нередко возникают параноидные, галлюцинаторно-параноидные, депрессивные психозы, кататонические и навязчивые состояния (33% по Ю. Е. Рахальскому и А. А. Сировскому, 1969). Течение их обычно длительное и носит ремиттирующий характер. У многих больных (18—20%) могут иметь место эпилептические припадки и различные аномалии биоэлектрической активности мозга (И. В. Бутомо и др., 1969).

Патологоанатомические исследования ткани яичек показали сходство фибробластов соединительной ткани,



расположенных вблизи белочной оболочки, с соединительной тканью яичников. Гистологическое исследование гипофиза обнаружило недостаточное развитие хромобластных и избыточное — ацидофильных клеток (Nielsen, Perbol, 1969).

Установлено, что при синдроме Клейнфельтера имеет место недостаточность фермента дегидрогеназы — изомеразы  $3\beta$ -гидрокортикостероида и ничтожно малая способность тестикулярной ткани секретировать тестостерон (Dufau e. a., 1969).

**Синдромы XO и XXX.** Клиническая картина синдрома Шерешевского — Тернера хорошо изучена. Заболевание имеет четко очерченный фенотип, который складывается из характерных соматических симптомов (низкий рост, крыловидная складка на шее, недоразвитие вторичных половых признаков, дисгенезия яичников) и психических нарушений. Умственной отсталостью страдают 50% больных. Среди женщин с кариотипом XO имеется значительно больше, чем в населении, лиц с низким уровнем умственного развития и пограничной интеллектуальной недостаточностью. Высокий интеллект и средние умственные способности наблюдаются не более чем у  $1/3$  больных. Наряду с характерными особенностями психики (психический инфантилизм со снижением побуждений, пассивность, безынициативность, несостоятельность, астения и повышенная сенситивность) больные с синдромом Шерешевского — Тернера отличаются склонностью к легкому развитию психогенных реакций и реактивных психозов, а также к добавочным церебрально-органическим поражениям (Ю. Е. Рахальский, А. А. Сировский, 1969).

Генетической особенностью синдрома Шерешевского — Тернера, так же как и других гоносомных мутаций, является высокая частота мозаичных вариантов.

На основании преобладания лиц мужского пола среди sibсов пробандов с кариотипом XO Garron и Lindsten (1974) было подтверждено материнское происхождение X-хромосомы в большинстве случаев моносомии X.

Олигофренией страдает большая часть женщин с трисомией X. Интеллектуальный дефект у них редко достигает глубокой степени и сочетается с относительно сохранной эмоциональной сферой. Для женщин с лишней X-хромосомой характерны психопатические черты характера и склонность к возникновению психотических



расстройств шизофренического круга. Характерного соматического фенотипа при трисомии X не имеется. У многих больных обнаруживаются неспецифические дизморфии, степень выраженности которых существенно варьирует. Грубые пороки развития наблюдаются очень редко.

При трисомии X аномальный клон часто встречается только в части клеток (мозаицизм). В редких случаях в кариотипе имеются не одна, а две или три лишние X-хромосомы (тетрасомия и пентасомия X). Больные с такими аномалиями гоносом имеют выраженные пороки формирования и глубокое слабоумие.

Риск нерасхождения половых хромосом существенно увеличивается с возрастом матери. Fitzgerald (1975) изучил культуры клеток периферической крови у 32 женщин в возрасте 22—87 лет. При анализе метафаз автор обратил внимание на преждевременное деление центромеры и расхождение хроматид в одной или обеих X-хромосомах, в то время как центромеры других хромосом еще не вступили в фазу деления. Выраженность этого феномена отчетливо возрастала с увеличением возраста женщин. Fitzgerald связывает обнаруженный феномен с нерасхождением X-хромосом и объясняет им увеличение частоты анеуплоидий по гоносомам в потомстве пожилых матерей.

#### **Эмбриопатии со специфическим фенотипом, обусловленные генными мутациями**

Среди олигофрений пренатального происхождения относительно большую группу составляют наследственные синдромы, при которых психическое недоразвитие сочетается с пороками формирования черепа и конечностей. Сочетание указанных пороков наблюдается довольно часто и объясняется их общим происхождением в одной временной закладке на 4—7-й неделе эмбрионального развития. Согласно классификации Г. Е. Сухаревой, эти синдромы относятся к дизостотическим формам олигофрении.

Синдром Апера (acrocephalosyndactylia) — редкая форма олигофрении, встречающаяся с частотой 1:2 000 000. Подавляющее большинство случаев наследуется по аутосомно-доминантному типу, но описаны редкие случаи акроцефалосиндактилии, связанной с хро-





Рис. 4. Внешний вид мальчика 6 мес., страдающего синдромом Апера (собственное наблюдение).

мозговыми аномалиями. В. Маккьюсик (1976) выделил несколько типов синдрома Апера, которые различаются по размерам черепа и характеру аномалий конечностей.

Клиническая картина классического синдрома Апера характеризуется сочетанием олигофрении с башенной деформацией черепа, дизморфиями лица и истинной симметричной синдактилией.

Внешний вид больных достаточно характерен, для того чтобы установить диагноз заболевания на основании чисто клинических критериев (рис. 4). Череп имеет башенную форму. Роднички сдвинуты кпереди. Стреловидный и венечный швы преждевременно синостизированы. Размеры черепа могут варьировать у разных больных, но деформации всегда симметричны. Строение лица своеобразно. Орбиты уплощены, глазные щели широко расставлены (гипертелоризм), резко выражен экзофтальм, переносье уплощено, нос укорочен. Ушные рако-

вины нередко встречаются. В-  
бо высокое сводчатое небо,  
бы тесно расположенные,  
плесне неба (краниосиностоз).  
ностируют гидроцефалию и  
Нарушения формирования  
в симметричной истинной  
Могут быть синостизированы  
II—V пальцы. В этих случаях  
ной «варежке». Синостизиро-  
ним большим ногтем. Иногда  
лидактилия, удвоение тазовых  
между лучевой и локтевой ко-  
тевых суставов. В ряде слу-  
развития позвонков.  
Мутация высоколетальна.  
ские случаи. Их генетическая  
проста. С одной стороны, ста-  
детельствует о свежей домини-  
сторон, очень трудно устано-  
тинной спорадичности, ибо  
экспрессивности гена обусло-  
трудно диагностируемых стер-  
При полном проявлении  
всегда имеется непрогрессиру-  
доразвитие. Степень интел-  
значительно варьировать.  
Болезнь Крузона.  
Крузона имеет фенотипичес-  
Апера. В отличие от последне-  
когда не наблюдается поро-  
Основными симптомами поро-  
ляются олигофрения, кранио-  
цией черепа в виде акро- или  
косоглазие, нистагм, атрофия  
плазия верхней челюсти, кро-  
вость гипоплазия носовых ра-  
При болезни Крузона и  
иологическая картина (гипер-  
пальцевые вдавления), син-  
ной внутричерепной гипертен-  
возникают гипертензионные  
ревная или средняя



вины нередко деформированы и низко расположены. Небо высокое сводчатое, нижняя челюсть недоразвита, зубы тесно расположены. В 25% случаев имеется расщепление неба («волчья пасть»). У больных нередко диагностируют гидрофтальм и атрофию зрительных нервов.

Нарушения формирования конечностей заключаются в симметричной истинной синдактилии пальцев рук и ног. Могут быть синостизированы все пальцы или только II—V пальцы. В этих случаях говорят о полной и неполной «варежке». Синостизированные пальцы покрыты одним большим ногтем. Иногда при этом имеют место полидактилия, удвоение терминальных фаланг, синостоз между лучевой и локтевой костью, тугоподвижность локтевых суставов. В ряде случаев наблюдаются пороки развития позвонков.

Мутация высоколетальна. Преобладают спорадические случаи. Их генетическая интерпретация не всегда проста. С одной стороны, спорадичность проявления свидетельствует о свежей доминантной мутации. С другой стороны, очень трудно установить, когда речь идет об истинной спорадичности, ибо широкая вариабельность экспрессивности гена обуславливает значительное число труднодиагностируемых стертых форм синдрома.

При полном проявлении акроцефалосиндактилии всегда имеется непрогредиентное общее психическое недоразвитие. Степень интеллектуального дефекта может значительно варьировать.

Болезнь Крузона. Черепно-лицевой дизостоз Крузона имеет фенотипическое сходство с синдромом Апера. В отличие от последнего при болезни Крузона никогда не наблюдается пороков развития конечностей. Основными симптомами черепно-лицевого дизостоза являются олигофрения, краниальный синостоз с деформацией черепа в виде акро- или оксицефалии, экзофтальм, косоглазие, нистагм, атрофия зрительных нервов, гипоплазия верхней челюсти, крючковидный нос и карликовость гипофизарного происхождения.

При болезни Крузона имеется своеобразная рентгенологическая картина черепа (множественные глубокие пальцевые вдавления), свидетельствующая о выраженной внутричерепной гипертензии. У больных нередко возникают гипертензионные кризы (головные боли, сопровождающиеся рвотой). Степень слабоумия чаще умеренная или среднетяжелая.



Большая часть случаев болезни Крузона наследуется по аутосомно-доминантному типу. Однако в последние годы появились сообщения о семьях, в которых доказано аутосомно-рецессивное наследование черепно-лицевого дизостоза Крузона. Аномалий хромосомного набора у больных не выявлено, фенотипы не описаны.

**Черепно-ключичный дизостоз (ЧКД).** Фенотип ЧКД характеризуется множественными скелетными аномалиями, из которых наиболее постоянными являются аномалии черепа и ключиц. Черепно-ключичный дизостоз не всегда сопровождается выраженным психическим недоразвитием.

Классическая форма ЧКД характеризуется брахицефальной деформацией черепа с выступающими лобными и теменными буграми, незаращением черепных швов, утолщением костей свода черепа. Со стороны черепа нередко отмечаются и другие аномалии: недоразвитие основной кости, увеличение большого затылочного отверстия. Больные обычно малы ростом и имеют характерные черты лица. Бросается в глаза гипертелоризм и резкое уплощение переносья, широкий плоский нос с большими поперечно вытянутыми ноздрями. У детей с ЧКД выражен общий кариес зубов. У взрослых часто увеличено число зубов.

Телосложение больных диспластично. Грудная клетка укорочена и деформирована. Во всех случаях имеет место выраженная гипоплазия или полное отсутствие ключиц. Нередко при этом деформированы и уменьшены в размерах лопатки. Изменения тазового пояса наблюдаются реже. Они проявляются гипоплазией крыльев подвздошной кости, расширением крестцово-подвздошного и лонного сочленений, деформацией шейки бедра. Конечности укорочены и диспропорциональны.

Примерно у половины больных с ЧКД наблюдается непрогредиентное общее психическое недоразвитие, степень которого может варьировать в значительных пределах.

До недавнего времени считали, что ЧКД обусловлен аутосомной доминантной мутацией, имеющей 100-процентную пенетрантность. Свежие мутации, по данным ряда исследователей, составляли не более 16% случаев. Как все аутосомно-доминантные заболевания, синдром характеризуется широкой вариабельностью экспрессивности, так что ряд случаев удается диагностировать



только на основании рентгенологических данных. В настоящее время установлено, что ЧКД полиморфен в генетическом отношении. Наряду с доминантно наследующимися формами болезни существуют более редкие аутосомно-рецессивные формы, не отличающиеся по клиническим проявлениям от классического ЧКД (Goodman e. a., 1975). Таким образом, ЧКД можно рассматривать как полиморфную в генетическом отношении наследственную эмбриопатию.

**Акродизостоз.** Акродизостоз — чрезвычайно редкая форма олигофрении. К настоящему времени опубликовано немногим больше 20 случаев этого заболевания. Анализ распределения больных по полу констатирует преимущественное поражение девочек (2:1). Несмотря на то что наследственная природа акродизостоза не вызывает сомнений, тип наследования до сих пор не установлен.

Дети, страдающие акродизостозом, рождаются в срок с малой массой и признаками внутриутробной гипотрофии. В постнатальном периоде они заметно отстают от сверстников по росту и массе тела. У всех больных имеется выраженное общее психическое недоразвитие, периферический дизостоз и гипоплазия носа. Кардинальным признаком болезни считают маленькие кисти с короткими толстыми пальцами. Тыльная поверхность кистей и пальцев покрыта множеством складок и припухлостей. У ряда детей отмечают, кроме того, укорочение предплечий. Аналогичные изменения наблюдаются и на ногах. Поражение костной ткани всегда симметрично. На рентгенограммах выявляют преждевременное прекращение роста костей, аномальное развитие и раннее синостозирование эпифизов, патологические изменения в позвонках.

Черты лица у больных весьма характерны. Бросается в глаза короткий плоский нос с приподнятым кончиком, эпикант, гипертелоризм. Постоянно наблюдается гипоплазия верхней челюсти. Тело ее как бы западает, а альвеолярный отросток выступает. В связи с этим нижняя челюсть значительно выдается вперед и прикус остается открытым.

Со стороны нервно-психической сферы, кроме слабоумия, часто отмечают внутреннюю гидроцефалия, эпилептические припадки, хореоатетоз и нарушения черепно-лицевой иннервации. Нередко имеет место атрофия зри-



тельных нервов. У некоторых больных выявлены нарушения слуха вплоть до полной глухоты.

При акродизостозе имеются характерные изменения дерматоглифики: смещение ладонных трирадиусов, своеобразие кожного рисунка на гипотенаре, поперечные ладонные складки. Нарушение формирования кожного узора свидетельствует о раннем эмбриональном происхождении болезни. Лабораторные исследования не обнаружили у больных ни аномалий хромосомного набора, ни специфических биохимических нарушений.

Большинство исследователей рассматривают акродизостоз как врожденную патологию костной ткани с преимущественным поражением длинных трубчатых костей.

Рото-лице-пальцевой синдром (OFD-синдром). Клинические проявления синдрома OFD складываются из симптомов непрогрессирующего общего психического недоразвития. Характерными внешними чертами синдрома являются гипертрофия уздечки языка и щечных уздечек, дольчатый язык, расщепление или псевдорасщепление неба, псевдорасщепление верхней губы, расщепление нижней челюсти, гипоплазия хрящей или костей носа, полисиндактилия.

Заболевание имеет генетическое происхождение. Изучение больших семей, отягощенных OFD-синдромом, показало, что в большей части из них поражаются почти исключительно женщины. В меньшей части семей заболевание проявляется одинаково часто у женщин и у мужчин. Для семей первого типа установлен доминантный сцепленный с полом тип наследования болезни. Преобладание женщин среди больных в этих семьях объясняют высокой внутриутробной летальностью гемизиготных по аномальному гену мальчиков. В семьях второго типа синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу. У некоторых больных с фенотипическими проявлениями синдрома были обнаружены аномалии хромосомного набора. Таким образом, генетическая неоднородность данной формы олигофрении несомненна. Walbaum с соавт. (1970) составили дифференциально-диагностическую таблицу синдромов OFD-I и OFD-II (табл. 8).

Как видно из табл. 8, фенотипический полиморфизм синдрома OFD обусловлен в основном его генетической неоднородностью. Несмотря на то что патогенное действие обеих мутаций реализовалось в одной и той же стадии онтогенеза и привело к нарушению формирования

Дифференциальная диагностика  
Показатели  
Тип наследования  
Пол больных  
Зубы  
Нос  
Нижняя челюсть  
Пальцы  
Скелет  
Волосы  
Слух  
одних и тех же  
ского анализа  
и рецессивного  
ма имеет мест  
прогрессирующее  
ное входит в гру  
френий.  
Черепно-г  
ром (COFS-си  
первые описа  
френию, наруше  
скелета. Авторы  
расте от 2 мес до  
димому, встречае  
во часто поража  
родители больны



Т а б л и ц а 8

Дифференциально-диагностические критерии синдромов  
OFD-I и OFD-II

Показатель	OFD-I	OFD-II
Тип наследования	Доминантный сцепленный с полом	Аутосомно-рецессивный
Пол больных	Преимущественно женский	Оба пола поражаются одинаково часто
Зубы	Отсутствуют латеральные резцы	Зубы нормальные или отсутствуют центральные резцы
Нос	Гипоплазия крыльев носа (хрящей)	Гипоплазия носовых костей
Нижняя челюсть	Гипоплазия или расщепление латеральных отделов	Гипоплазия или расщепление тела
Пальцы	Полисиндактилия односторонняя латеральная	Полисиндактилия двусторонняя
Скелет	Нарушение формирования малых длинных костей	Нарушение формирования метафизов
Волосы	Редкие и тонкие	Нормальные
Слух	Нормальный	Перебегающая глухота

одних и тех же отделов скелета, путем тонкого клинического анализа возможна дифференциация доминантного и рецессивного синдромов OFD. Так как при обеих формах имеет место нарушение формирования мозга и не прогрессирующее слабоумие, синдром OFD как единое целое входит в группу наследственных пренатальных олигофрений.

Черепно-глазо-лице-скелетный синдром (COFS-синдром). В 1974 г. Pena и Shokeir (1974) впервые описали редкий синдром, включающий олигофрению, нарушения формирования черепа, лица, глаз и скелета. Авторы подробно обследовали 10 больных в возрасте от 2 мес до 2 лет и их семьи. Синдром COFS, по-видимому, встречается очень редко. Заболевание одинаково часто поражает мальчиков и девочек. В одной семье родители больных состояли в кровном родстве. Сегрега-



ционный анализ родословных подтвердил аутосомно-рецессивный тип наследования. Аномальный ген проявляется, очевидно, и в гетерозиготном состоянии, так как у двух матерей пробандов была выявлена умственная отсталость без других признаков заболевания.

Клинические проявления болезни полиморфны. Наиболее постоянными симптомами являются микроцефалия, слабоумие, своеобразные аномалии глаз и скелета. У всех больных имелся микрофтальм, а у некоторых, кроме того, наблюдалась катаракта. Внешний вид больных специфичен: глаза закрыты или чуть приоткрыты (блефарофимоз), значительно выступает корень носа, верхняя губа нависает над нижней, подбородок недоразвит (микроретрогнатия), уши большие, оттопыривающиеся. Скелетные деформации представлены сгибательными контрактурами коленных и локтевых суставов, пальцев кистей и стоп (рука сжата в кулак, стопы в виде «качалки»), врожденными искривлениями позвоночника в виде кифозов или сколиозов.

У всех детей с COFS-синдромом при рождении отмечались явления внутриутробной гипотрофии. Средняя масса их к моменту рождения составляла 2579 г. В постнатальном периоде они также значительно отставали от сверстников по массе тела и росту. С рождения отмечались затруднения питания, неправильная координация глотательных движений и рвота. Постоянным симптомом со стороны нервной системы являлась мышечная гипотония.

При рентгенологическом обследовании, кроме микроцефалии и искривления позвоночника, у всех больных обнаружена дисплазия тазобедренных суставов.

Исход заболевания, как правило, летальный. Средний возраст больных к моменту смерти 13,7 мес. При патоморфологическом исследовании у одного больного обнаружен врожденный порок сердца, у остальных не удалось выявить пороки развития внутренних органов. Постоянными морфологическими изменениями являются перерождение печени, мышц и врожденное недоразвитие мозга.

Исследование на вирус цитомегалии, краснухи и на токсоплазмоз дало отрицательные результаты. Проведенные биохимические исследования не выявили патологии аминокислотного и мукополисахаридного обмена. Исследование кариотипа обнаружило у 9 больных нормаль-

ный набор XXX).  
Таким образом, редкую аутосомно-установленную Синдром впервые описан в 1933 г. Авторами, тельно сходный развития. Случай в 1935 г. К нам накопились данные Корнелии де Ланге. Частота синдрома, от 1:30 000 характеризуется нов и систем ормирования центрального проявления болезни морфодисплазии недоразвития. Фенотип может быть polymotра.  
Подавляющее большинство де Ланге (рост при рождении 43 см). В постнатальном периоде отстают по показателям роста. Все дети с СКЛ имеют соматический недоразвитие. Из соматических признаков являются гипотонизм, акромирия, и скелета, сухая и корень носа вдавлен, широкие ноздри, кривизна между носом и ртом, сает над нижней губой, мером (микроретрогнатия), широко расположены микроцефалия, синдром (брахицефалия). Для всех больных синдром, поясняется



ный набор хромосом, у одной девочки — трисомию X (47, XXX).

Таким образом, COFS-синдром представляет собой редкую аутосомно-рецессивную форму олигофрении с установленным первичным биохимическим дефектом.

Синдром Корнелии де Ланге. Синдром впервые описан в Голландии (Амстердам) de Lange в 1933 г. Автором были обследованы два ребенка с поразительно сходным внешним видом и одинаковыми пороками развития. Следующий случай был выявлен в Голландии в 1935 г. К настоящему времени в мировой литературе накопились данные более чем о 300 больных с синдромом Корнелии де Ланге, выявленных в разных странах.

Частота синдрома в населении разных стран невелика, от 1 : 30 000 до 1 : 60 000 новорожденных. Заболевание характеризуется тотальным недоразвитием многих органов и систем организма с выраженным нарушением формирования центральной нервной системы. Клинические проявления болезни складываются из сочетания разных морфодисплазий, общего физического и психического недоразвития. Фенотип настолько специфичен, что диагноз может быть поставлен на основании клинического осмотра.

Подавляющее большинство детей с синдромом Корнелии де Ланге (СКЛ) имеют малую массу тела и малый рост при рождении (средняя масса 2200 г, средний рост 43 см). В постнатальном периоде больные значительно отстают по показателям массы и роста от сверстников. Все дети с СКЛ страдают выраженным тотальным психическим недоразвитием.

Из соматических симптомов болезни наиболее характерными являются своеобразное строение лица, гирсутизм, акромикрия, а также другие аномалии конечностей и скелета, сухая и грубая кожа. Лицо обычно широкое, корень носа вдавлен, а кончик его приподнят так, что широкие ноздри как бы направлены вверх. Расстояние между носом и ртом увеличено. Верхняя челюсть нависает над нижней, которая значительно уменьшена в размерах (микроретрогнатия). Губы тонкие. Ушные раковины расположены низко, часто деформированы. Череп микроцефальный, с уменьшенным переднезадним размером (брахицефалия).

Для всех больных характерно обильное оволосение спины, поясницы, плечей. Волосы на голове обильные и



густые, с низкой линией роста на лбу и затылке. Брови густые, сросшиеся. Ресницы длинные ■ густые (гирсутизм).

Телосложение больных диспластично. Конечности, особенно руки, укорочены (акромикрия). Нередко отмечаются аномалии формирования пальцев: гипоплазия, отсутствие пальцев, синдактилия. Грудная клетка широкая, грудина укорочена. Часто встречаются дизрафические симптомы, в том числе расщепление неба. У 12% больных имеются врожденные пороки сердца, более чем у половины — аномалии развития половых органов.

Мальчики ■ девочки поражаются при СКЛ одинаково часто. Возраст родителей и порядок рождения не влияют на проявление синдрома.

По времени реализации патогенного агента СКЛ относится к эмбриопатиям. Относительно этиологии и патогенеза заболевания имеются разногласия. Одни исследователи на основании патоморфологических находок ■ надпочечниках и щитовидной железе считают СКЛ первично эндокринным заболеванием, другие — эмбриопатией с врожденной гипоплазией гипофиза, надпочечников и щитовидной железы. Последняя точка зрения подтверждается гистологическими исследованиями желез внутренней секреции у больных СКЛ. Кроме уменьшения размеров гипофиза, надпочечников и щитовидной железы, при патоморфологическом исследовании обнаружены аномалии строения мозга: недоразвитие его, малая масса, искривление извилин, — а также пороки развития желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

К настоящему времени накопилось достаточно данных, чтобы не сомневаться в генетической природе СКЛ. В пользу этого свидетельствует конкордантность по заболеванию однояйцевых близнецов и наличие наряду со спорадическими семейных случаев. Тем не менее установить тип наследования для всех случаев болезни не представляется возможным. СКЛ, по-видимому, этиологически неоднороден. Несмотря на то что у подавляющего большинства больных изменений кариотипа обнаружить не удается, в ряде случаев фенотипически выраженный СКЛ описывают у больных с различными аномалиями хромосомного набора (частичная трисомия по длинному плечу одной из хромосом группы D, транслокация 15/22, дополнительные хромосомные фрагменты в части кле-

ток). Такие н  
ных. Генеалогич

показал, что с  
радикально. С  
сокая частота  
бандов, достига  
сомно-рецессив  
подтверждается  
семейное распр  
образом sibсов  
утверждать, что  
ной мутацией, н  
ских случаев за

Предполагая  
shayan с соавт. (с  
дения больных де  
ми синдрома и ус  
жет соответствов  
В то же время ав  
мьях с семейным

Таким образом  
что синдром Корн  
нен и может возни  
ции, в результате  
большой части сл  
сомными аномалия

Здесь необходи  
загадки, связанные  
няются сугубо фен  
Включение в диа  
биохимических и др  
жно значительно об  
каждой конкретной  
ния, проведенные пр  
казали, что большая  
аутосомно-рецессив  
стью экспрессивност  
вали 10 случаев синд  
9 были спорадическ  
синдром. У всех больн  
банда. У всех больн  
жено увеличенное сод  
телей и у части здо



ток). Такие находки встречаются примерно у 10% больных.

Генеалогический анализ семей, отягощенных СКЛ, показал, что синдром проявляется преимущественно спорадически. Семейных случаев очень немного. Однако высокая частота кровного родства между родителями пробандов, достигающая 10%, позволяет предположить аутосомно-рецессивный тип наследования. Это предположение подтверждается ■ значительной степени тем фактом, что семейное распространение синдрома охватывает главным образом сибсов пробанда ■ его кузенов. Тем не менее утверждать, что все случаи СКЛ обусловлены рецессивной мутацией, нельзя из-за высокой частоты спорадических случаев заболевания даже ■ многодетных семьях.

Предполагая генетическую неоднородность СКЛ, Rashaun с соавт. (1969) рассчитали риск повторного рождения больных детей ■ семьях со спорадическими случаями синдрома и установили, что он равен 2—5%. Это может соответствовать гипотезе полигенного наследования. В то же время автор указал на высокий риск (25%) ■ семьях с семейным распространением СКЛ.

Таким образом, имелись все основания предположить, что синдром Корнелии де Ланге наследственно гетерогенен и может возникнуть при аутосомно-рецессивной мутации, в результате изменений в системе полигенов и в небольшой части случаев может быть обусловлен хромосомными аномалиями.

Здесь необходимо отметить, что многие генетические загадки, связанные с наследственными болезнями, объясняются сугубо феноменологическим изучением фенотипа. Включение в диагностические мероприятия семейных биохимических ■ других лабораторных исследований должно значительно облегчить установление наследования в каждой конкретной семье. Так, биохимические исследования, проведенные при СКЛ Daniell и Higgins (1971), показали, что большая часть случаев СКЛ наследуется по аутосомно-рецессивному типу с широкой вариабельностью экспрессивности гена у гомозигот. Авторы обследовали 10 случаев синдрома Корнелии де Ланге, из которых 9 были спорадическими. Лишь в одной семье неполный синдром был выявлен также у двоюродного брата пробанда. У всех больных в сыворотке крови было обнаружено увеличенное содержание кетоглутарата. У их родителей и у части здоровых сибсов была выявлена гипер-



глутаминацидемия. Проведенное исследование позволило предположить, что в основе большинства случаев СКЛ лежит врожденная патология метаболизма глутаминовой кислоты с неустановленным пока первичным ферментическим дефектом. Обнаруженные, кроме того, у 6 больных гипоаминоацидурия и гипогаммаглобулинемия расцениваются авторами как вторичные биохимические симптомы болезни, связанные с дефектом развития почек.

Таким образом, становится ясным, что большая часть спорадических случаев СКЛ возникает в связи с ауто-сомно-рецессивной мутацией ■ риск повторного появления больного с полным или неполным синдромом среди sibсов больного достаточно велик — 25%.

Синдром Рубинштейна — Тейби. Заболевание впервые описано Rubinstein и Taybi в 1963 г. Синдром Рубинштейна — Тейби относится к эмбриопатиям с четко очерченным фенотипом. Клинические проявления его характеризуются общим психическим недоразвитием ■ своеобразным внешним видом. Больные обычно малы ростом, диспластичны, имеют широкие утолщенные первые пальцы на руках и ногах ■ сходные черты лица. У большинства из них наблюдается антимонголоидный разрез глаз, густые дугообразные брови, длинные ресницы, гипертелоризм, выступающее переносье, короткая спинка носа, микроретрогнатия. На лице постоянная гримаса улыбки.

В настоящее время опубликованы данные более чем о 200 больных с синдромом Рубинштейна — Тейби (СРТ). Все случаи спорадические, кроме одной семьи, в которой один из симптомов болезни передавался в четырех поколениях. Этиология синдрома до сих пор недостаточно ясна. Имеются данные о том, что к возникновению фенотипически сходного заболевания может привести краснуха, перенесенная матерью в первом триместре беременности. Однако краснушные эмбриопатии, диагностированные как СРТ, существенно отличаются по своим проявлениям от классического синдрома, так как при них имеют место грубые скелетные аномалии. При обследовании в Техасском медицинском центре потомства 150 женщин, перенесших краснуху в первом триместре беременности, не было выявлено ни одного случая, напоминавшего СРТ.

В пользу наследственного происхождения болезни свидетельствует конкордантность однояйцевых близнецов по СРТ. Аномалии хромосомного набора выявлены у еди-



ничных больных. Таким образом, имеются основания предполагать, что подавляющее большинство случаев обусловлено генными мутациями. В некоторых семьях заболевание наследуется, по всей вероятности, по аутосомно-доминантному типу. Возможность доминантной мутации с широкой вариабельностью экспрессивности гена подтверждается случаем, приведенным Rubinstein и Taubі (1963): в одной семье у отца пробанда, у дяди по отцу, у трех теток отца и у его двоюродного деда были обнаружены широкие толстые первые пальцы на одной или обеих руках. Полное проявление синдрома наблюдается, по-видимому, не часто, ибо в данной семье классический фенотип СРТ имелся только у одного из семи носителей аномального гена. У остальных был только один признак (толстые широкие большие пальцы на руках), который передавался в трех поколениях по линии отца пробанда.

В других семьях СРТ, возможно, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Так, Simpson ■ Brisenden (1973) обнаружили заболевание у двух детей ■ одной семье. Правда, распространение СРТ среди сибсов — явление очень редкое, ибо авторы выявили такую семью ■ результате обследования 112 больных и 243 их сибсов. Высокая частота спорадичности болезни позволяет предположить ■ значительном числе случаев полигенное наследование с пороговым эффектом. Это положение в некоторой степени подтверждается низким риском (1%) повторного рождения больного ■ семьях со спорадическими случаями СРТ.

Эффект возраста родителей ■ порядка рождения при СРТ не выявлен. Мальчики и девочки поражаются одинаково часто.

Частота СРТ среди новорожденных, по данным Simpson и Brisenden (1973), Онтарио (Канада), достигает 1:300 000, а среди глубоко слабоумных в спецучреждениях — 1:300.

Синдром Лауренса — Муна — Биддля. Это редкий аутосомно-рецессивный синдром. Фенотипические проявления его складываются из сочетания психического недоразвития с недоразвитием половой сферы (крипторхизм, гипоплазия гениталий), полидактилией и атипичным пигментным ретинитом. К настоящему времени описано около 300 случаев заболевания и многие из них семейные (повторные случаи среди сибсов). Синдром Лауренса — Муна — Биддля характеризуется непрогредиент-



ным равномерным недоразвитием интеллектуальной сферы и своеобразными особенностями психики. В период полового созревания у больных нередко возникают психотические эпизоды и психопатоподобные расстройства поведения.

При синдроме Лауренса — Муна — Биддля кровное родство между родителями пробандов встречается в 22—25% случаев.

Нарушение развития половой сферы с гипертрофией наружных половых органов наблюдается при редком синдроме Робертса. Синдром характеризуется тетрафокомелией с эктродактилией и синдактилией, двойным расщеплением губы и неба с протрузией интермаксиллярной части челюсти, гипертелоризмом, гипертрофией клитора или полового члена, микроцефалией, общим психическим и физическим недоразвитием. Из 16 семей, отягощенных синдромом Робертса, проанализированных Фреетан с соавт. (1974), в пяти отмечалось кровное родство между родителями пробандов, в четырех — поражение двух или более sibсов. Среди больных было одинаковое число мальчиков и девочек. На основании генеалогического анализа установлен аутосомно-рецессивный тип наследования синдрома.

В последнее время описано большое число синдромов, при которых недоразвитие мозга сочетается с нарушениями формирования других органов или систем организма. Большинство из них имеют генетическое происхождение, которое, однако, не всегда легко установить. Одним из таких редких синдромов является олигофрения, сочетающаяся со спастическими параличами, описанная Вёок (1953) в Швеции. Доказательством наследственного происхождения заболевания явился факт происхождения 15 из 24 выявленных больных из одного рода. Для Северной Швеции частота этого заболевания оказалась довольно высокой: 1 : 500 новорожденных.

Другое редкое наследственное заболевание с ведущим симптомом общего психического недоразвития характеризуется нарушением формирования мозга, всех конечностей, эктодермальной дисплазией и другими аномалиями. Доказательство его генетической природы: аналогичное заболевание у живого sibса пробанда и у его двух умерших братьев.

Можно привести еще много примеров выявления новых наследственных эмбриопатий, но и не меньшее число



случаев, когда природа олигофрении оставалась неизвестной. Не абсолютным, но все же вполне присмлемым критерием разграничения наследственных ■ ненаследственных пренатальных олигофрений могут служить некоторые клинические данные. Так, например, в пользу наследственного происхождения синдрома свидетельствуют симметричность поражения (симметричное расположение аномалий) и отсутствие грубых деформаций при значительном числе микроаномалий и микродизморфий. Однако нельзя забывать, что эти признаки могут быть полезными только в совокупности с хорошо обоснованной гипотезой происхождения врожденного слабоумия.

### **Недифференцированные эмбриопатии, обусловленные аномальным генотипом матери**

Среди больных с недифференцированными эмбриопатиями имеется группа детей, пострадавших от аномального генотипа матери. Нарушение внутриутробного развития у них обусловлено изменениями в организме матери, которые в свою очередь возникают в связи с гомо- или гетерозиготным носительством ею патогенных мутаций. Эмбриопатии, возникающие в связи с аномальным генотипом матери, особенно перспективны ■ отношении возможности профилактических мероприятий. Поэтому мы считаем необходимым привлечь к ним внимание врачей.

Классическим примером недифференцированной эмбриопатии, обусловленной аномальным генотипом матери, является так называемая материнская фенилкетонурия. У страдающих фенилкетонурией женщин имеется постоянная высокая концентрация фенилаланина в крови, которая, по мнению большинства исследователей, отрицательно влияет на внутриутробное развитие потомства. В мировой литературе на сегодняшний день имеются сведения более чем о 60 женщинах с фенилкетонурией (ФКУ), родивших детей. Изучение потомства этих женщин доказывает, что большинство из них, не страдая ФКУ, больны олигофренией, сочетающейся с другими врожденными пороками развития.

Мы проанализировали данные о потомстве 58 женщин, страдающих ФКУ, обращая особое внимание на показатели коэффициента интеллектуальности и выявленные дизморфии у детей, не имевших биохимической патологии. Результаты анализа показали, что 126 из 150



детей без нарушений обмена фенилаланина (84%) имели пороки развития и страдали слабоумием. Степень интеллектуального дефекта у потомков женщин с ФКУ оказалась различной, от пограничной умственной отсталости до глубокого недоразвития психики (идиотии). У многих детей имелась внутриутробная гипотрофия. Они рождались с малой массой и ростом и впоследствии существенно отставали от сверстников по показателям физического развития. Дизморфии и пороки развития были неспецифичны. Наиболее частым из них являлась микроцефалия. Степень уменьшения размеров черепа у многих больных была значительной. Вторыми по частоте среди аномалий развития были скелетные деформации. У ряда детей, кроме того, имелись врожденные пороки сердца.

Предполагая, что поражение плода у женщин, страдающих ФКУ, обусловлено постоянно имеющейся у них биохимической патологией ■ в первую очередь гиперфенилаланинемией, мы проанализировали показатели психического развития потомства в зависимости от содержания фенилаланина в крови матери (табл. 9).

Таблица 9

Сведения о частоте олигофрении в потомстве женщин, страдающих ФКУ, в зависимости от уровня гиперфенилаланинемии матери (по суммарным данным литературы)

Уровень фенилаланина ■ крови матери, мг %	Число жен- щин	Число обследованных детей	Из них с олигофренией	
			абс. число	%
Ниже 10	5	8	1	12,5
Выше 10	53	142	125	88,0
Всего:	58	150	126	84,0

Как видно из табл. 9, при уровне гиперфенилаланинемии у матери ниже 10 мг% внутриутробное поражение мозга плода наблюдается в единичных случаях. При уровне материнской гиперфенилаланинемии выше 10 мг% у подавляющего большинства детей имеет место недоразвитие мозга, сочетающееся с неспецифическими морфодисплазиями. Важно отметить, что степень слабоумия у



детей этих женщин не зависела от концентрации фенилаланина ■ крови матери.

Проведенное исследование позволило предположить существование определенного порогового эффекта гиперфенилаланинемии. Если порогом патогенного действия на плод является уровень фенилаланина ■ крови матери до 10 мг%, то условием внутриутробного поражения плода будет стойкая гиперфенилаланинемия матери, превышающая 10 мг%. Поэтому не только гомозиготность, но ■ некоторых случаях ■ гетерозиготность матери по ФКУ может оказаться причиной возникновения недифференцированной эмбриопатии у ребенка. Естественно, что не у всех скрытых носительниц гена ФКУ во время беременности развивается столь выраженная декомпенсация скрытого дефекта фенилаланингидроксилазы. Тем не менее имеются доказательства возможности рождения слабоумных детей гетерозиготными по гену ФКУ женщинами. Это доказательство представили Kutter с соавт. (1970).

Авторы обследовали на гетерозиготность по ФКУ 22 матери олигофренов, обучающихся в специальной школе, и выявили одну семью, в которой у гетерозиготной матери трое из 8 детей страдали общим психическим недоразвитием. IQ остальных неизвестен. В своей работе Kutter с соавт. приводят еще две семьи, в которых мать была скрытой носительницей гена ФКУ. В одной из этих семей интеллектуальное недоразвитие наблюдалось у трех из 6 детей. Степень его была неодинакова. У одного ребенка установили пограничную умственную отсталость, у второго — дебильность, у третьего — идиотию. В другой семье пограничная умственная отсталость была выявлена у трех из 11 детей гетерозиготной по гену ФКУ матери.

Проблема женщин с ФКУ в настоящее время приобретает особое значение, так как их число в нормальной популяции значительно увеличивается за счет девочек, получавших в детстве специальное диетическое лечение. После прекращения диетотерапии уровень фенилаланина в крови возвращается у больных ФКУ к исходным цифрам. Поэтому женщины с леченой в детстве ФКУ представляют такую же опасность для потомства, как и нелеченные гомозиготы.

Патогенный эффект гиперфенилаланинемии матери реализуется, по-видимому, в ранних стадиях беременности, когда имеет место активный транспорт аминокислот



через плаценту. Peters с соавт. (1975) доказали, что в амниотической жидкости беременной женщины с классической ФКУ резко повышено содержание фенилаланина. Его концентрация в крови плода также резко повышена.

Энзимопатии занимают особенно большое место среди генетических аномалий матери, могущих повлечь за собой внутриутробное поражение потомства. Аналогичный материнской фенилкетонурии эффект описан при галактоземии и при гистидинемии у женщин. Хорошо известно неблагоприятное влияние на развивающийся плод сахарного диабета матери.

Механизмы действия на плод аномального генотипа матери изучены недостаточно. Носительство женщинами разных патогенных мутаций неодинаково влияет на потомство. Так, гиперфенилаланинемии матери, больной ФКУ или гетерозиготной по гену ФКУ, оказывают неблагоприятное влияние на развитие плода главным образом в первом триместре беременности. Носительство матерью генов сахарного диабета создает неблагоприятные условия для развития потомства на всем протяжении беременности. Гетерозиготность матери по миопатии Дюшенна вообще не влияет на внутриутробное развитие потомства (М. Г. Блюмина и др., 1975).

Наиболее эффективной мерой предупреждения рождения аномальных детей женщинами, страдающими теми или другими наследственными дефектами метаболизма, является своевременная коррекция имеющихся у них нарушений обмена веществ. Для этого необходимо ввести строгий учет разных категорий женщин с высоким риском рождения умственно отсталых детей, активно выявлять гомо- и гетерозигот по генам энзимопатий среди беременных женщин, проводить у них во время беременности постоянный биохимический контроль и применять по показаниям соответствующую терапию.

### Наследственные фетопатии

Поражение плода в период фетогенеза (с 13-й недели беременности до рождения) называют фетопатиями. Так же как и эмбриопатии, фетопатии могут быть наследственными и ненаследственными. Наследственные фетопатии обусловлены только генными мутациями. Хромосомные фетопатии неизвестны, так как реализация генетического дисбаланса при нарушениях числа или структуры хромо-



сом происходит ■ ранние сроки развития эмбриона. Большая часть наследственных фетопатий представляет собой четко очерченные нозологические формы.

Вместе с тем существует группа недифференцированных наследственных фетопатий, распознать генетическую природу которых чрезвычайно трудно, а иногда и невозможно.

Олигофрении, обусловленные поражением мозга в фетогенезе, существенно отличаются по своим клиническим проявлениям от эмбриопатий. Эти различия касаются как структуры психического дефекта, так и сомато-неврологических симптомов болезни. Закономерности формирования фенотипа фетопатий изложены в главе I. Здесь мы только напомним, что основной особенностью поражений плода ■ этом периоде развития является частое сочетание олигофрении с системными заболеваниями, проявляющимися внутриутробно.

Олигофрения при множественной эпифизарной дисплазии. Врожденные эпифизарные дисплазии — группа наследственных заболеваний, характеризующихся внутриутробным нарушением энхондрального окостенения. По своей патологической сущности эпифизарные дисплазии представляют собой системные заболевания соединительной ткани.

Различают четыре формы врожденных эпифизарных дисплазий: спондило-эпифизарную дисплазию, множественную эпифизарную дисплазию, псевдоахондропластическую форму спондило-эпифизарной дисплазии, множественную ахондропластическую эпифизарную дисплазию. В генетическом отношении группа врожденных эпифизарных дисплазий неоднородна. Одни и те же формы ее могут ■ одних семьях наследоваться по аутосомно-доминантному типу, в других — по аутосомно-рецессивному. Значительная часть случаев доминантно наследующихся эпифизарных дисплазий возникает в связи со свежими мутациями. При помощи лабораторных методов исследования можно определить унаследованные формы болезни и возникшие de novo. Среди здоровых родителей ■ сибсов пробандов с эпифизарными дисплазиями можно обнаружить такие же, как и у больных, изменения ультраструктуры фибробластов в культуре ткани, метахроматические включения в лейкоцитах периферической крови и в некоторых случаях изменения экскреции гликозамингликанов (Е. М. Меерсон, 1975).





Рис. 5. Трое детей  
из одной семьи  
с олигофренией в степени  
дебильности,  
сочетающейся  
со множественной  
эпифизарной дисплазией.

1-й ряд — родные брат ■  
сестра, 2-й ряд — их полу-  
сibs по матери (наблюде-  
ние М. Г. Блюминой и  
А. И. Гингольд).

В 1963 г. М. Г. Блюмина и А. И. Гингольд описали семью, в которой у трех из 4 детей от двух браков матери имела место множественная эпифизарная дисплазия. Все 3 ребенка (рис. 5) страдали олигофренией в степени дебильности, все обучались во вспомогательной школе. У матери была диагностирована пограничная умственная отсталость. Клинические проявления олигофрении имели ряд особенностей. Психический дефект был неравномерным и характеризовался сочетанием относительно неглубокого недоразвития интеллектуальной сферы с грубым дисгармоничным недоразвитием личности больных, резко выраженной аффективной неустойчивостью, склонностью к расторможению низших влечений. Расстройства поведения были расценены как психопатоподобные. Особенно резко они были выражены у одной из больных. Она воровала и тратила ворованные деньги на сладости, убегала из дома и ночевала на вокзалах, была неудержимо сексуальна, вступала в случайные связи и неоднократно госпитализировалась по поводу венерических болезней. У других больных антисоциальных тенденций в поведении не отмечалось. Кроме всего перечисленного, у всех детей имелись признаки внутричерепной гипертензии: периодические жалобы на головные боли, головокружения, непереносимость транспорта. Больные имели характерный внешний вид. Они были малы ростом, диспла-



стичны, с широким уплощенным лицом. Разрез глаз был слегка монголоидным, гипертелоризм и резко уплощенное переносье дополняли картину. Телосложение было диспропорциональным. Чрезмерно длинные руки заканчивались крупными кистями с широкими утолщенными пальцами. Крупные суставы были резко деформированы и движения в них ограничены. На рентгенограммах больных и их матери отчетливо выражена гипоплазия и деформация всех эпифизов длинных трубчатых костей с множественными хроническими вывихами и подвывихами суставов. У старшей дочери, кроме того, имелось укорочение левой руки и правой ноги, поясничный лордоз и сколиоз в грудном отделе позвоночника, у средней — следы операции по поводу врожденного вывиха бедра. На рентгенограмме черепа у всех детей имелись признаки внутренней гидроцефалии.

Мать больных дважды вступала в брак. От первого брака родила двух дочерей. Одна из них страдает эпифизарной дисплазией, вторая здорова. От второго брака родила двух больных детей: дочь и сына. Беременность двумя последними больными протекала с явлениями угрожающего выкидыша (кровоотечения) во второй половине.

На том основании, что у больных имеется системное заболевание костной ткани внутриутробного происхождения, а олигофрения характеризуется неравномерностью психического дефекта и осложнена врожденной гидроцефалией, мы предположили, что олигофрения при врожденной множественной эпифизарной дисплазии относится к фетопатиям.

При анализе родословной аналогичное заболевание обнаружено в трех поколениях в семье матери, что демонстрирует аутосомно-доминантный тип наследования множественной эпифизарной дисплазии в данной семье.

Доминантное наследование установлено в большинстве случаев множественной эпифизарной дисплазии (Мерсон, 1975). Наряду с этим имеются отдельные сообщения о семьях, в которых множественная эпифизарная дисплазия обусловлена аутосомно-рецессивной мутацией. Аутосомно-рецессивные формы болезни клинически малоотличимы от аутосомно-доминантных, но они проявляются не внутриутробно, а в постнатальном периоде и редко сопровождаются недоразвитием мозга.

Болезнь Марфана. Болезнь Марфана (арахнодактилия, долихостеномелия) встречается среди ново-



рожденных с частотой 1:50 000 (Carter, 1973). По времени реализации патогенной мутации заболевание относится к фетопатиям. Больные имеют характерный внешний вид: высокий рост, удлиненную узкую грудную клетку, часто с воронкообразной деформацией грудины, непропорционально длинные руки ■ ноги с длинными тонкими изогнутыми пальцами (арахнодактилия). Лицо больных также имеет характерные черты: выступающий лоб, глубоко посаженные глаза. Слабоумие не является постоянным симптомом болезни, оно встречается не более чем у 25—30% больных. Наиболее часто наблюдаются патология скелета, глаз и сердечно-сосудистой системы. Клинические проявления болезни Марфана сходны с гомоцистинурией, но имеют также ряд существенных отличий.

Глазная патология при болезни Марфана представлена вывихом или подвывихом хрусталика и вторичной глаукомой. Эти симптомы наблюдаются у 40—50% больных (при гомоцистинурии глазная патология имеет место у 90% больных). Пороки развития сердечно-сосудистой системы при болезни Марфана наблюдаются примерно у половины больных. Наиболее частыми из них являются коарктация аорты, транспозиция крупных сосудов, врожденные пороки сердца. В то же время при гомоцистинурии сосудистая патология представлена множественными тромбозами артерий и вен.

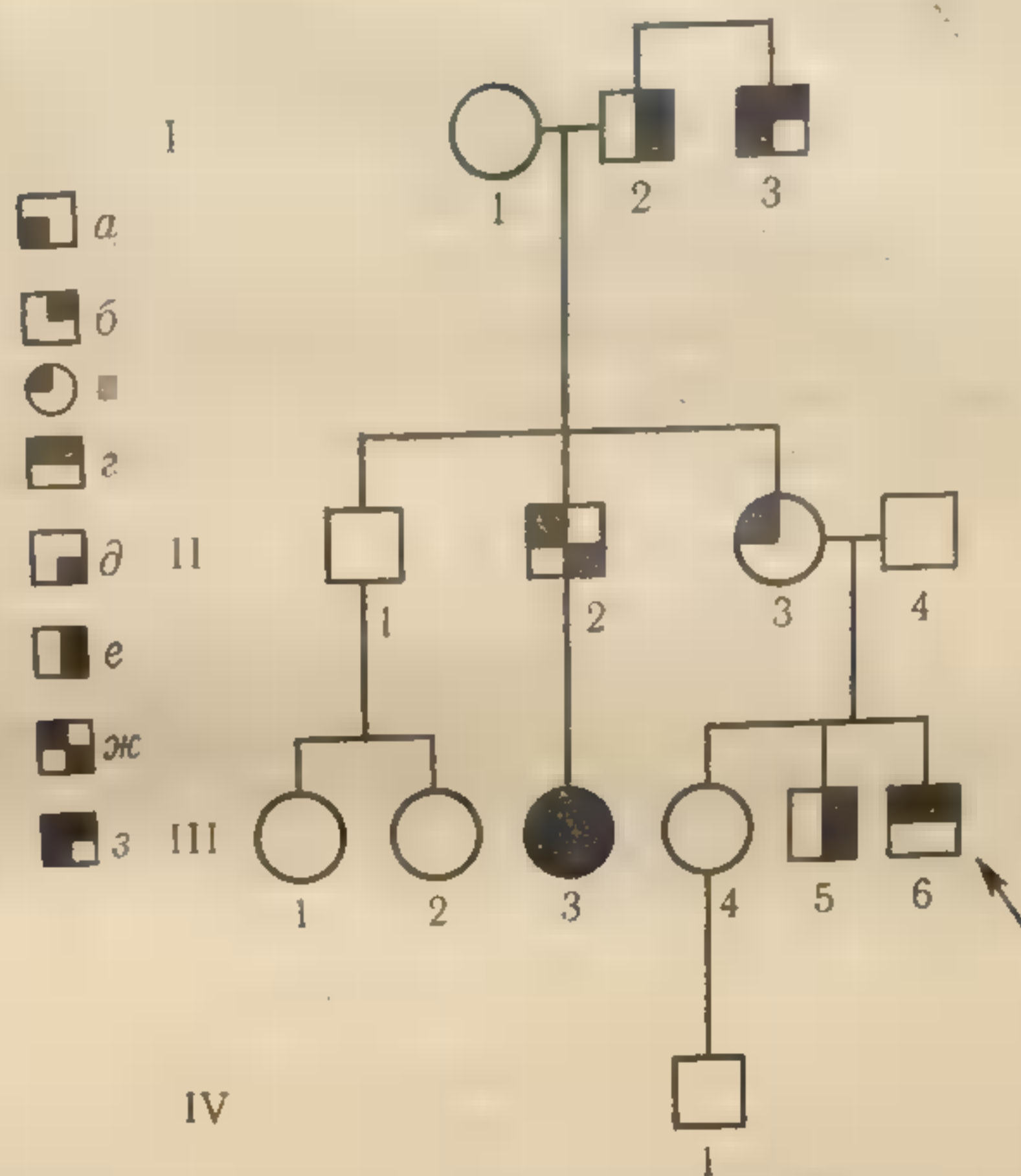
В отличие от гомоцистинурии, при которой поражение центральной нервной системы неуклонно прогрессирует, при болезни Марфана у части больных имеется непрогрессирующее общее психическое недоразвитие, редко достигающее выраженной степени. Помимо этого, почти постоянно как у умственно отсталых, так и у интеллектуально полноценных больных отмечается церебральная астенция. Наряду с этим известны случаи болезни Марфана у лиц с высоким интеллектом и незаурядной работоспособностью.

Биохимические нарушения при болезни Марфана близки к тому, что наблюдается при мукополисахаридозах. В крови больных повышено содержание хондроитинсерной и гиалуроновой кислот. С мочой выделяется большое количество кислых гликозамингликанов, повышено содержание дерматансульфата и гиалуроновой кислоты. Одновременно имеет место гиперэкскреция гидроксипролина.



Рис. 6. Родословная семьи, отягощенной болезнью Марфана (стрелкой обозначен пробанд (Ш-6)).

а — только слабоумие; б — изолированная костная патология; в — изолированный вывих хрусталика; г — сочетание костной патологии с дислокацией хрусталика; д — изолированное поражение сердца или сосудов; е — сочетание сердечно-сосудистой и костной патологии; ж — сочетание вывиха хрусталика и сердечно-сосудистой патологии; з — сочетание слабоумия с костной и глазной патологией.



Болезнь Марфана наследуется по аутосомно-доминантному типу. Заболевание характеризуется широкой вариабельностью экспрессивности и неполной проявляемостью (пенетрантностью) гена. В одной и той же семье могут встретиться больные с различной клинической картиной болезни. У одних имеется только глазная патология, у других — сердечно-сосудистая, у третьих — костно-мышечная, у четвертых — различные сочетания и комбинации перечисленных симптомов. Слабоумие наблюдается только при полном синдроме, когда имеются все симптомы поражения соединительной ткани. У части носителей мутантного гена клинических проявлений болезни Марфана может не наблюдаться. Примером широкой вариабельности проявления болезни в одной семье может служить семья, представленная на рис. 6, которую мы наблюдали в течение ряда лет.

Из 7 больных членов семьи полный синдром Марфана обнаружен только у одного — у двоюродной сестры пробанда по линии матери (III—3). У остальных заболевание проявляется одним или несколькими симптомами в разных сочетаниях. Только слабоумие (а) не выявлено ни у кого из больных, так же как изолированная костная и сердечно-сосудистая патология (б, д). Изолированный вывих хрусталика (в) обнаружен у матери пробанда.



да (II—3). У самого пробанда отмечается сочетание костной патологии с дислокацией хрусталика (г). У его сибса (III—5) выявлена сердечно-сосудистая и костная патология (е), так же как и у деда пробанда по линии матери (I—2). Сочетание глазной и сердечно-сосудистой патологии (ж) имеет место у дяди пробанда по линии матери (II—2), а сочетание слабоумия с костной и глазной патологией (з) — у родного брата деда пробанда по линии матери (I—3).

Существует мнение, что большая часть спорадических случаев болезни обусловлена свежими мутациями. Для возникновения свежих мутаций болезни Марфана имеет значение возраст отца. При сегрегационных случаях болезни риск повторного рождения ребенка с аномальным генотипом равен 50%, вероятность появления умственно-отсталого ребенка — 16%.

Врожденное слабоумие может наблюдаться также и при наследственном поражении церебральных систем. Примером может служить гипофизарный нанизм с глубоким слабоумием (синдром Кокейна). Заболевание крайне редкое. В мировой литературе описано не более 30—35 случаев. Клиническая картина характеризуется маленьким ростом, кахексией, старческим выражением лица, глубоким слабоумием и симптомами периферической полинейропатии. При биопсии периферических нервов обнаруживают фокальную демиелинизацию при сохранности аксиальных цилиндров. Заболевание прогрессивное. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

**Церебральный гигантизм.** Церебральный гигантизм — врожденное заболевание, которое связывают с врожденной дисфункцией гипофизарно-гипоталамической системы. Несмотря на малое количество опубликованных случаев (около 50), в большинстве семей имеются повторные случаи заболевания среди сибсов и во многих семьях установлено кровное родство между родителями пробандов. На этом основании считают, что болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу. По времени поражения плода церебральный гигантизм относится к фетопатиям. Больные рождаются с большим ростом (до 65 см) и повышенной массой. В дальнейшем дети с церебральным гигантизмом отличаются от сверстников крупным ростом ■ характерным внешним видом. У них крупная голова, с высоким лбом и утолщенной лобной костью,



гипертелоризм, деформация орбит, высокое небо. Постоянно наблюдаются черты акромегалии: крупные кисти и стопы, массивная нижняя челюсть. У части больных имеются синдактилия и лордоз (грудной или поясничный). Общее психическое недоразвитие выявляется в раннем возрасте и непрогредиентно. Со стороны нервной системы обнаруживают мышечную гипотонию, нарушения координации, гидроцефалию (в 85% случаев). Речь у больных дизартрична. В 1/3 случаев имеются изменения на ЭЭГ.

Выраженных пороков развития органов не имеется, изредка отмечаются врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы.

Синдром Маринеско—Шегрена. В 1931 г. Marinescu с соавт., а в 1935 г. Sjögren описали заболевание, основными симптомами которого являются олигофрения, врожденная катаракта, врожденная спиноцеребеллярная атаксия. Несмотря на то что заболевание носит врожденный характер, в постнатальном периоде отмечается медленное прогрессирование процесса с постепенным утяжелением неврологической симптоматики и расстройств психики. Последние при синдроме Маринеско—Шегрена не ограничиваются только психическим недоразвитием. У ряда больных имеются также выраженные церебрастенические явления: раздражительная слабость, утомляемость, расстройства поведения (повышена возбудимость, агрессивность), склонность к психотическим расстройствам (реактивные и галлюцинаторно-параноидные психозы). Могут, кроме того, наблюдаться и эпилептические припадки.

Проявления синдрома могут быть полными или неполными. Степень слабоумия и мозжечковых расстройств варьирует от легких до глубоких.

Синдром Маринеско — Шегрена наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу. Среди родителей в 20% случаев наблюдаются кровнородственные браки. В много-детных семьях встречаются повторные случаи болезни среди sibсов.

Биохимические исследования выявляют тяжелые нарушения обмена моноамино-монокарбоновых кислот, нарушение синтеза и распада аминок-β-карбоксиэтилдисульфида (Engels, 1966). Первичный энзиматический блок неизвестен, но заболевание, по-видимому, представляет собой врожденный дефект метаболизма, реализующийся в фетальном периоде.



Врожденная гидроцефалия. В этиологическом отношении врожденные гидроцефалии чрезвычайно гетерогенны. Нарушения формирования системы ликворообращения могут возникнуть под влиянием внутриутробных и постнатальных инфекций, интоксикаций, в результате родовых травм и других экзогенных вредностей. Имеется группа наследственных гидроцефалий, полиморфных в генетическом отношении. Нетрудно себе представить, что формирование всей системы ликворообращения не может контролироваться только одним геном. Поэтому мутация в любом из генов, контролирующих развитие тех или иных звеньев системы, может привести к сходному фенотипическому эффекту.

Наследственные гидроцефалии встречаются редко. По данным Imaizumi (1974), в Японии их частота составляет 0,28 на 1000 новорожденных (1 : 3500—1 : 4000).

Среди всего многообразия гидроцефалий имеется форма, обусловленная стенозом силвиева водопровода, наследующаяся рецессивным сцепленным с полом путем. Эта форма, по мнению Neuhäuser (1975), составляет 2% среди всех случаев первичной гидроцефалии.

Гидроцефалия, обусловленная стенозом силвиева водопровода, относится к окклюзионным гидроцефалиям и характеризуется прогрессирующим течением с нарастанием симптомов психического недоразвития и двигательных расстройств. Заболевание проявляется только у мальчиков. В таких семьях нередко наблюдаются повторные случаи гидроцефалии у сыновей, частая ранняя постнатальная гибель мальчиков, мертворождения и спонтанные аборт, преобладающее число девочек среди здоровых детей.

В семье А (рис. 7) врожденная прогрессирующая гидроцефалия наблюдалась у пробанда (II—3), его старшего брата, умершего в раннем детстве (II—1), а также у его дяди по линии матери (I—1). В семье Б имеется ребенок с гидроцефалией (III—1), и установлено, что старший брат матери пробанда, умерший на втором году жизни, также страдал прогрессирующей «водянкой мозга» (II—1). В семье В мы видим врожденную гидроцефалию у пробанда (III—5) и у его двоюродного сибса по линии матери (III—3).

Накопление в семьях с гидроцефалией, обусловленной рецессивной локализованной в X-хромосоме мутацией, спонтанных аборт, случаев перинатальной смертности ■



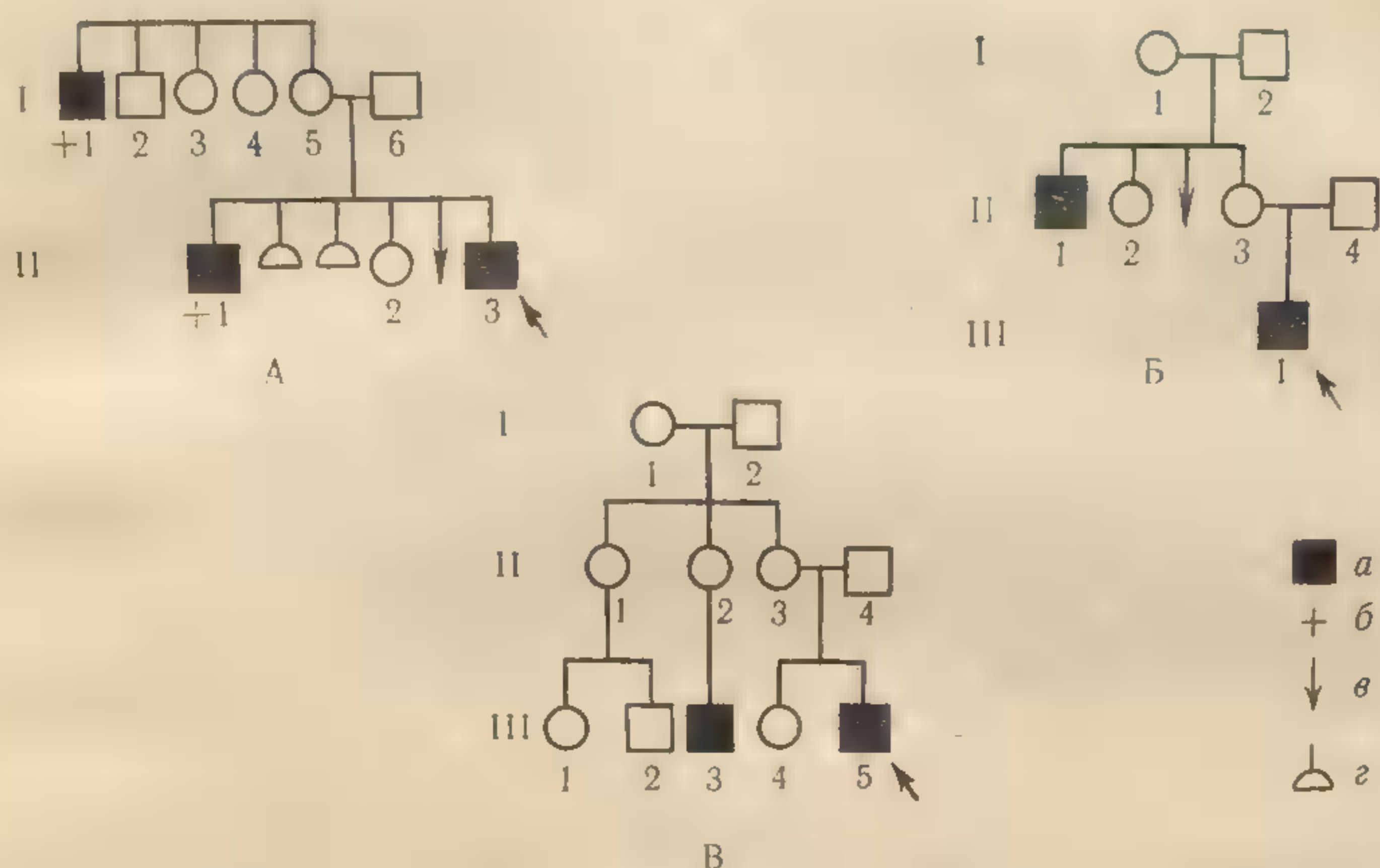


Рис. 7. Родословные трех семей (А, Б, В) с повторными случаями рецессивной сцепленной с полом врожденной гидроцефалии.

a — больные гидроцефалией, живые к моменту исследования; b — здесь и далее лица, умершие в детстве; c — спонтанный аборт; g — искусственный аборт. Пробанд указан стрелкой.

смертности ■ первые годы жизни мальчиков свидетельствует о высокой летальности мутации. Большая часть больных гибнет в первый год или в первые годы жизни.

Существует другая, по-видимому, менее летальная, сцепленная с полом форма наследственной гидроцефалии. Клинически она характеризуется сочетанием гидроцефалии со своеобразной аномалией больших пальцев на руках (сгибательной контрактурой и приведением). Gilly с соавт. (1971) проанализировали 16 таких семей. В этих семьях было 243 ребенка (126 мальчиков и 117 девочек). Все девочки здоровы. У 69 мальчиков из 126 (55%) имела гидроцефалия. У 12 из них (17%) она сочеталась с аномалиями больших пальцев на руках. Авторы привели и собственное наблюдение семьи, состоящей из 10 детей (4 девочки и 6 мальчиков). Все дочери здоровы. Один из 6 сыновей умер от менингита на первом месяце жизни, у остальных имелись гидроцефалия, слабоумие ■ приведенные к ладони большие пальцы на руках.

Кроме X-сцепленной гидроцефалии, существует также аутосомно-рецессивно наследующаяся врожденная гидроцефалия. Клинические проявления ее отличаются менее злокачественным течением, медленным увеличением



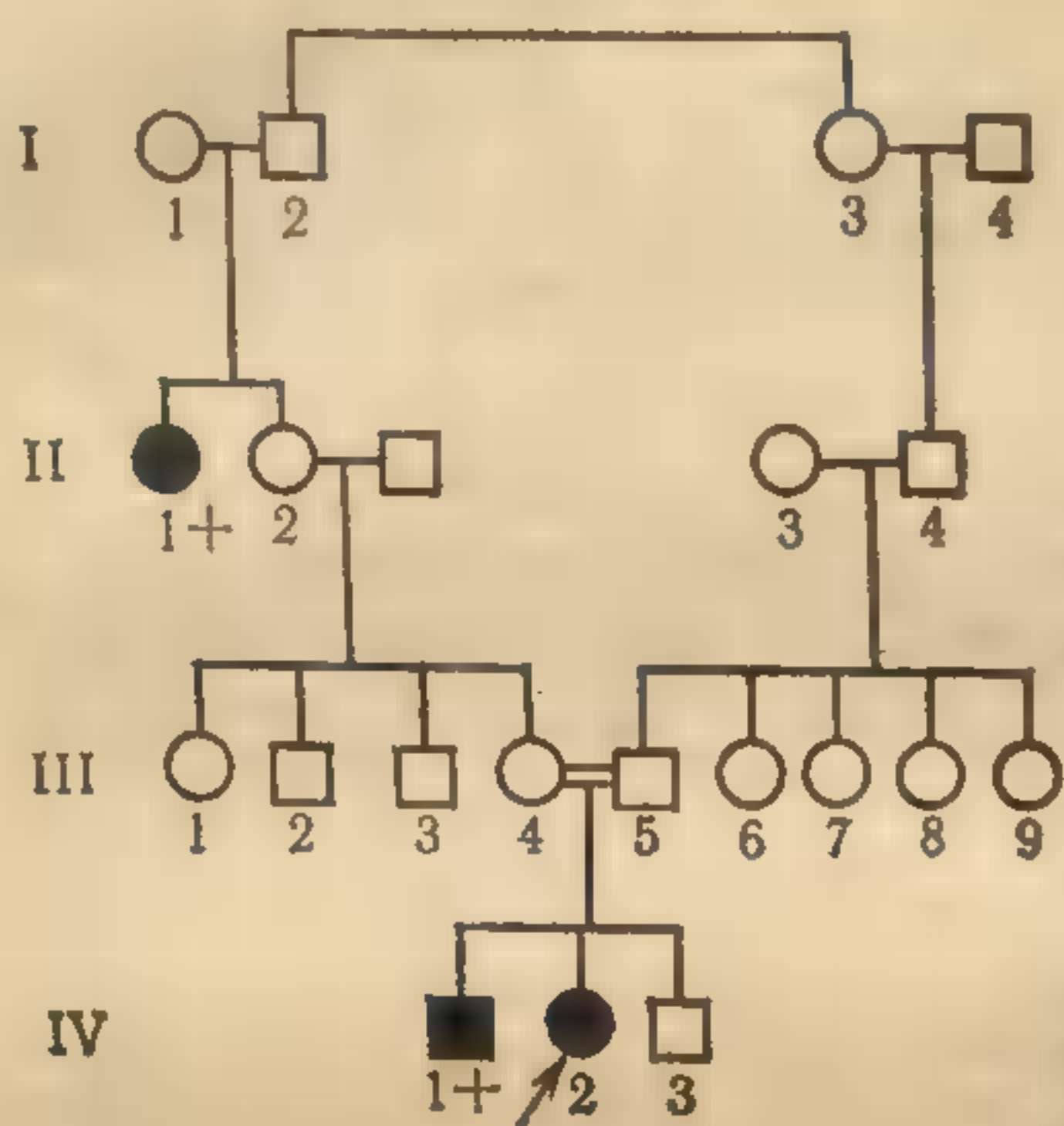


Рис. 8. Инбредная семья с наследующейся по аутосомно-рецессивному типу врожденной гидроцефалией. Пробанд указан стрелкой.

окружности головы и наклонностью к стабилизации процесса. В отличие от первой формы гидроцефалия, обусловленная аутосомно-рецессивной мутацией, менее летальна. Повышенной антенатальной элиминации потомства ■ этих семьях не

наблюдается. Смертность больных в детском возрасте также невысока. Семья с аутосомно-рецессивной гидроцефалией представлена на рис. 8.

В семье выявлено 3 больных: пробанд — девочка 1½ лет (IV—2), ее брат, умерший на первом году жизни (IV—1), родная сестра бабки пробанда по линии матери, умершая в детском возрасте (II—I).

Прадед пробанда по линии матери (I—2) и прабабка по отцу (I—3) — родные брат и сестра. Бабка по линии матери (II—2) и дед по отцу (II—5) — двоюродные брат и сестра. Мать (III—4) и отец пробанда (III—5) — троюродные сибсы. Здесь и в последующих рисунках двойная линия обозначает кровнородственный брак.

Так же как и прогноз потомства, прогноз заболевания при наследственных гидроцефалиях зависит от генетической формы болезни. Поэтому в каждом конкретном случае необходим тщательный генеалогический анализ семьи. Обследуя семью, имеющую ребенка с гидроцефалией, необходимо помнить, что в настоящее время имеются как консервативные, так и хирургические методы лечения, способные в значительной мере облегчить состояние больного.

Перечислить все известные на сегодняшний день наследственные эмбрио- и фетопатии в одной небольшой главе не представляется возможным. Данные о различных наследственных заболеваниях и синдромах, одним из симптомов которых является врожденное слабоумие, имеются в книге Маккьюсика (1976). Здесь же мы только хотели подчеркнуть этиологическую, генетическую и кли-



ническую неоднородность большей части наследственных пренатальных олигофрений и важность правильной генетической и клинической интерпретации каждого случая. Большой удельный вес пренатальных олигофрений среди всех форм общего психического недоразвития и преимущественно наследственное происхождение их требуют от врачей и других специалистов, занимающихся олигофрениями, более пристального внимания к группе врожденного слабоумия, более тщательных попыток дифференцировать эту сборную группу на отдельные нозологические формы и более подробного изучения этих заболеваний.

Только комплексное клиническое и биологическое изучение пренатальных олигофрений позволит решить наиболее важные профилактические проблемы, связанные с предупреждением появления на свет интеллектуально неполноценных детей.

#### ГЛАВА IV

##### МИКРОЦЕФАЛИЯ И СВЯЗАННЫЕ С НЕЙ ПРОБЛЕМЫ

Примером этиологической и, в частности, генетической неоднородности отдельных форм олигофрений является микроцефалия. Эта сборная группа болезней, объединенная по признаку малоголовости, характеризуется чаще всего глубоким недоразвитием мозга. Причиной микроцефалии могут быть различные патогенные агенты внешней среды и различные генные мутации, а также и хромосомные aberrации. Большинство исследователей делят микроцефалию по происхождению на две большие группы: первичную (наследственную) и вторичную (экзогенную). Wortis (1973), учитывая неоднородность первичной микроцефалии, предлагает следующую классификацию:

1. Микроцефалия, обусловленная генными мутациями.
2. Микроцефалия, связанная с аномалиями хромосомного набора.
3. Микроцефалия, возникшая в связи с экзогенным повреждением мозга.

Клоерфег с соавт. (1964) сделали попытку разграничить наследственную и экзогенную микроцефалию на основании чисто клинических критериев. Автор полагает, что отсутствие спастической диплегии и эпилепсии чрез-



вычайно повышает вероятность наследственного происхождения микроцефалии. Кроме того, при генетических формах болезни череп имеет малые размеры с рождения, а не постепенно отстает ■ развитии. Последний критерий, по нашему мнению, не выдерживает критики, ибо известно, что при экзогенных формах, связанных с ранним внутриутробным поражением мозга, микроцефалия отчетливо видна уже при рождении ребенка. Только в случаях природового или раннего постнатального поражения мозга уменьшение размеров черепа становится очевидным на более поздних этапах развития. Второй критерий наследственной микроцефалии — отсутствие спастических параличей и эпилептических припадков — не абсолютен.

Частота микроцефалии значительно колеблется в разных популяциях. Bööк, Schut и Reed установили, что в одной из областей Швеции общая частота микроцефалии среди новорожденных составляет 1 : 6200. Авторы полагают, что частота наследственных форм достигает 1 : 25 000 — 1 : 50 000 новорожденных. Частота микроцефалии в ФРГ равна 1 : 8 500 новорожденных. Генетические формы болезни составляют  $\frac{1}{3}$ , т. е. 1 : 25 000. Более поздние исследования в Вестфалии (включая район Рура) показали, что экзогенные формы микроцефалии встречаются среди новорожденных с частотой 1 : 4853, а наследственные — 1 : 27 181.

В некоторых популяциях микроцефалия встречается чаще. Например, в штате Луизиана частота ее достигает 1 : 1000 новорожденных (Kloerfer e. a., 1964). Так как это исследование проводилось в изолированной популяции, можно думать, что высокая частота микроцефалии в Луизиане связана с выявлением наследственных форм, ибо при наследственных микроцефалиях существенно повышена частота кровного родства между родителями пробандов. По данным Komaі с соавт. (1955), изучивших 143 случая микроцефалии в 78 семьях, частота кровного родства родителей составила 45%. Это чрезвычайно высокий показатель даже для Японии. Все случаи автора уложились в схему мономерного аутосомно-рецессивного наследования с немногочисленными случаями слабого проявления микроцефалии у гетерозигот. Среди пробандов отмечено существенное преобладание лиц мужского пола (93 мужчины и 53 женщины).

Частота гена микроцефалии в Японии, по данным Komaі, достигает величины, близкой к 0,005. Соответственно



частота гетерозиготного носительства микроцефалии должна приближаться к 1%.

Вёок с соавт. (1953) на основании многочисленных исследований пришли к выводу, что в США частота наследственной микроцефалии составляет 0,004—0,002%, частота гена — около 0,005%, частота гетерозиготного носительства — около 1%.

Таким образом, в разных популяциях почти 1% населения является носителем гена микроцефалии.

Как уже упоминалось, наследственная микроцефалия представляет собой неоднородную группу. Она является частым симптомом хромосомных болезней и некоторых форм олигофрении, обусловленных генными мутациями. В то же время микроцефалия может быть ведущим симптомом при заболеваниях, детерминированных разными мутациями. Наряду с аутосомно-рецессивной микроцефалией имеются данные о существовании нескольких форм рецессивной сцепленной с полом малоголовости. По-видимому, только в X-хромосоме имеется несколько локусов, мутации в которых приводят к возникновению разных форм микроцефалии. Так, Paine (1960) сообщил о X-сцепленной микроцефалии с глубоким слабоумием, спастической диплегией, миоклоническими судорогами и повышенным содержанием аминокислот в цереброспинальной жидкости. На вскрытии была обнаружена гипоплазия мозжечка, варолиева моста и нижних олив. Все больные принадлежали к одной этнической группе канадцев французского происхождения.

В 1973 г. Симанова и Лесни (Seemanova и Lesny) описали семью, в которой микроцефалия, обусловленная рецессивной мутацией в X-хромосоме, имела некоторые клинические отличия от формы, описанной Paine. У больных также имели место глубокое слабоумие и спастическая диплегия, но судороги носили клонический, а не миоклонический характер. Увеличения концентрации аминокислот в цереброспинальной жидкости обнаружить не удалось.

Warkany (1971) наблюдал семью с микроцефалией у 6 мужчин в трех поколениях. У больных наблюдалась внутриутробная гипотрофия и глубокая умственная отсталость. Ни спастических параличей, ни судорожных припадков при этой форме микроцефалии не имелось. Внутриутробная гипотрофия проявлялась малой массой при рождении. У женщин, гетерозигот по гену микроце-



фалии, также наблюдалась малая масса при рождении, но они были интеллектуально полноценными. Автор интерпретировал тип наследственности микроцефалии в данной семье как рецессивный сцепленный с полом.

Имеется, по всей вероятности, несколько аутосомно-рецессивных форм микроцефалии, различающихся по деталям клинической картины болезни, по степени летальности, по проявлению фенотипического эффекта гена у гетерозигот.

Так, наряду с аутосомно-рецессивными формами болезни, клиническая картина которых включает, помимо микроцефалии и глубокой умственной отсталости, спастические параличи и эпилептические припадки, описаны случаи микроцефалии от кровнородственных браков с относительно неглубокой умственной отсталостью, без двигательных расстройств и судорожных пароксизмов. Наряду с высоколетальными рецессивными мутациями, при которых ■ семьях имеет место накопление спонтанных аборт и случаев детской смертности, описаны семьи, в которых больные микроцефалией доживают до глубокой старости. Примером может служить семья, о которой сообщил Jensen-Jazbutis (1970—1971). В этой семье микроцефалией страдали два сибса (брат и сестра). Оба дожили до старости. Брат умер в 59 лет, сестра — в 74 года. При патоморфологическом исследовании у обоих было обнаружено грубое недоразвитие мозга. Масса его у брата была равна 385 г, у сестры — 277 г. Рисунок извилин был неодинаков. У обоих больных была выражена избирательная атрофия левого сопочкового тела. Родители были здоровы и полноценны.

Кроме мономерно наследующихся микроцефалий, существуют и полигенные.

Наиболее важной проблемой микроцефалии является на сегодняшний день проблема гетерозигот по одной из аутосомно-рецессивных форм болезни. При изучении микроцефалии в Японии Komaі с сотрудниками обратили внимание на накопление умеренной умственной отсталости среди родственников микроцефалов, не имевших ни микроцефалии, ни других физических дефектов. Этот факт был подтвержден дальнейшими исследованиями, позволившими предположить неполную рецессивность одной из мутаций, обуславливающих микроцефалию у гомозигот. Результаты первых исследований вызвали ряд сомнений. Основанием для них являлись данные о на-



личии у ряда больных микроцефалией здоровых родителей и сибсов, а также тот факт, что работы, в которых была обнаружена высокая частота пограничной и умеренной умственной отсталости в семьях,отягощенных микроцефалией, проводились ■ сельских популяциях.

Первым серьезным исследованием, показавшим значительно большее социальное значение изучения гетерозиготности по гену микроцефалии по сравнению с гомозиготностью, является исследование Клоерфер с соавт. (1964). Авторы показали не только высокую частоту легких степеней олигофрении среди родственников больных с аутосомно-рецессивной микроцефалией, но и широкое распространение гетерозигот. Так, ■ сельских социально-расовых изолятах в окрестностях Нового Орлеана гетерозиготы по гену микроцефалии встречались в 62 раза чаще, чем гомозиготы.

В 1973 г. Quazi ■ Reed представили данные для дифференциации «первичной» (наследственной) микроцефалии и «вторичной» (заведомо экзогенной). Авторы сопоставили 26 больных с «первичной» микроцефалией из 13 семей с 21 больным с «вторичной», экзогенной, микроцефалией. При «первичной» микроцефалии в двух из 13 семей было выявлено кровное родство между родителями (около 15%) и наблюдалась повышенная частота спонтанных аборт, мертворождений, детской смертности. При «вторичной» микроцефалии, наоборот, смертность потомства от других беременностей ■ родов была нормальной, но беременность ■ роды пробандом протекали обычно с тяжелыми осложнениями. Интеллектуальный дефект у больных с наследственной микроцефалией был несколько более легким, чем при «вторичной». У первых средний коэффициент интеллектуальности составлял 34, у вторых — 20. Эпилепсия имела место у 5 из 26 больных с «первичной» и у 15 из 21 больного с «вторичной» микроцефалией. Спастическая диплегия была обнаружена у 2 из 26 больных с наследственной микроцефалией и у 17 из 21 с экзогенной формой болезни. При наследственной микроцефалии в значительном числе семей были обнаружены повторные случаи заболевания среди сибсов пробандов или других родственников, при экзогенной — пробанд во всех случаях был единственным больным ребенком ■ семье.

Исключительно важное значение имеют данные о результатах обследования родственников больных с «пер-



вичной» и «вторичной» микроцефалией. В 13 семьях, где были больные с наследственной микроцефалией, легкая и умеренная умственная отсталость была обнаружена у 11 из 25 sibсов пробандов (все 25 sibсов имели нормальные размеры черепа) и у 6 родителей. Все случаи умственной отсталости были выявлены в 8 из 13 семей. В семьях с «вторичной» микроцефалией накопления случаев легких форм олигофрении обнаружено не было. Приведенное исследование диктует необходимость тщательного клинического исследования близких родственников микроцефалов.

Важность проблемы гетерозиготности по истинной микроцефалии нельзя не оценить, если учесть, что снижение интеллектуального уровня у гетерозигот достигает 10—25 единиц IQ (Kloepfer e. a., 1964).

На основании дальнейших исследований 13 семей микроцефалов и экстраполяции полученных данных на популяцию Quazi и Reed (1975) пришли к выводу, что один из 9 олигофренов с легкой и умеренной степенью интеллектуального дефекта гетерозиготен по гену микроцефалии. Согласно данным авторов, частота олигофрении, обусловленной гетерозиготностью по гену микроцефалии, составляет ■ общей популяции 0,34%. Гетерозиготностью по гену микроцефалии обусловлено около 10% всех случаев олигофрении. Среди легких форм олигофрении частота гетерозигот по гену микроцефалии может достигать 15—20%.

Если исходить из частоты наследственной микроцефалии в панмиксных популяциях крупных городов, равной 0,00004, то частота гетерозигот должна составить по закону Харди — Вайнберга 0,0135, а частота гена микроцефалии — 0,0065.

Может вызвать некоторое недоумение то обстоятельство, что рецессивная мутация, летальная в репродуктивном смысле, имеет такое глобальное распространение и частоту, пограничную с балансированно-полиморфной. Как известно, балансированно-полиморфные системы создаются тогда, когда гетерозиготы более жизнеспособны или более плодовиты, чем обе гомозиготы. В случае микроцефалии рецессивная гомозигота имеет нулевую репродуктивность, так как большинство больных гибнет в первые 10—14 лет жизни. В соответствии с этим для достижения такого распространения гетерозигот в популяции и такой высокой частоты гена необходимо репро-



дуктивное преимущество гетерозигот. Причина такого превосходства очевидна, ибо известно, что плодовитость особенно высока в группе населения, характеризующейся пограничной умственной отсталостью ( $IQ=80-90$ ), к которой относятся гетерозиготы по гену микроцефалии. Имеются данные, убедительно свидетельствующие о повышенной плодовитости людей с пониженным интеллектуальным уровнем. Это позволяет предполагать, что частота гена микроцефалии в популяции поддерживается за счет более высокой плодовитости гетерозигот.

Очевидно, этот ген в истории человечества мутационно возникал множество раз и при соответствующих социально-экономических условиях вызывал волну распространения гетерозигот.

Вместе с тем следует особо подчеркнуть крайнюю сложность популяционно-генетических расчетов при микроцефалии. Ведь аутосомно-рецессивная микроцефалия имеет ограниченное распространение, а все приведенные выше расчеты частоты гетерозигот производились на основе принятых для больших панмиксных популяций классических формул Дальберга, Харди — Вейнберга и их вариантов и не учитывали факторов, искажающих эти расчеты. Их по меньшей мере четыре:

1. Очаговость распространения большинства рецессивных микроцефалий и недопустимость перенесения цифр, полученных при исследовании эндогамных популяций, на страну в целом.

2. Неизбежная гетерогенность наследственных микроцефалий, которая даже при высокой суммарной частоте гетерозиготного носительства приводит к тому, что гомозиготы появляются главным образом ■ родственных браках.

3. Учет лишь генеалогически установленного кровного родства родителей, составляющего, вероятно, малую долю фактической кровнородственности. Последняя может быть вызвана эндогамностью, обусловленной территориальной близостью мест рождения родителей и их предков (внутриизолятные, внутридеревенские браки), бесчисленными социальными факторами изоляции (внутрипрофессиональные, внутриклассовые, внутрикастовые и т. д.), экономическими соображениями.

4. Отсутствие учета избирательности браков между лицами с пограничной или умеренной умственной отсталостью.



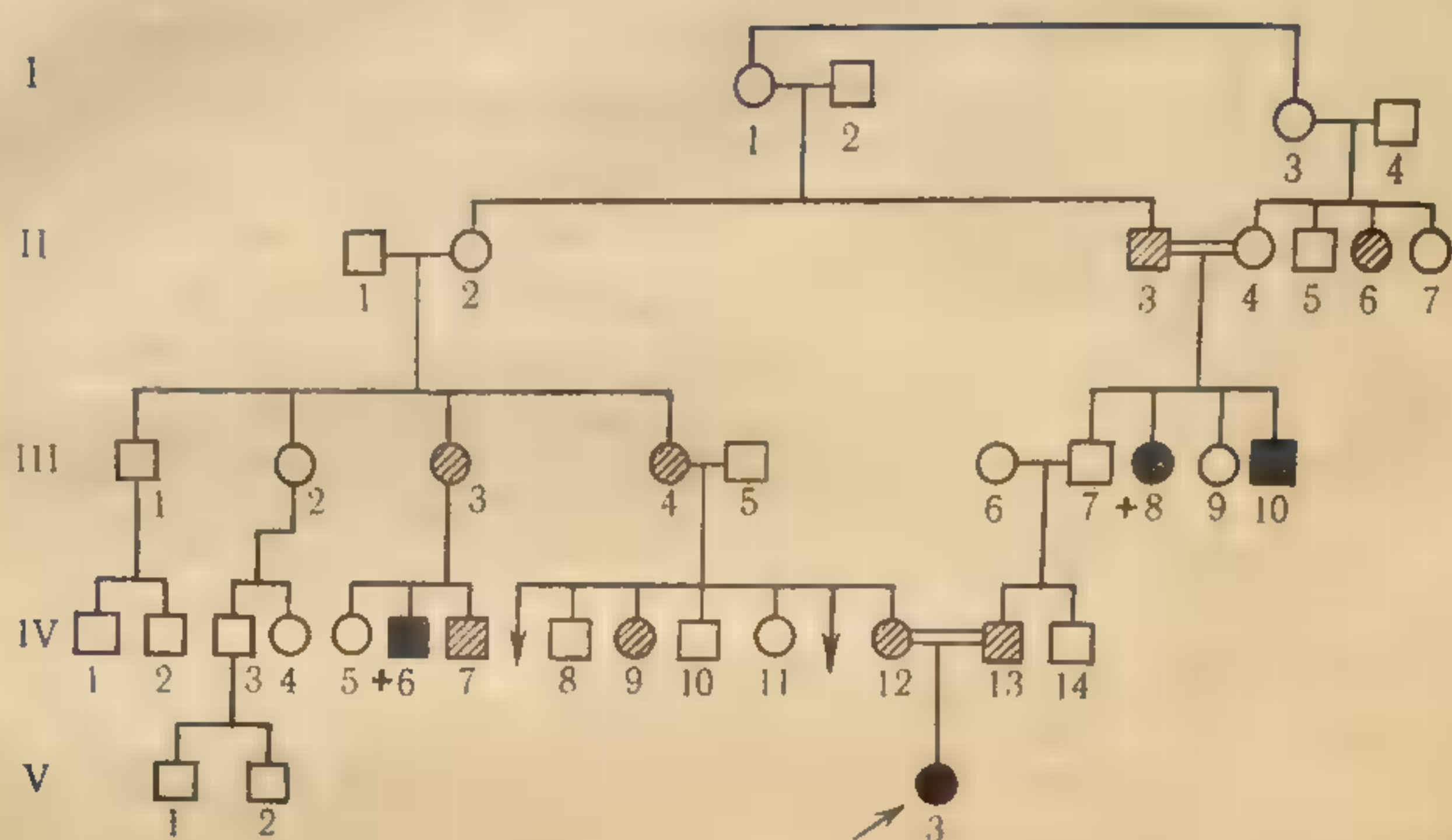


Рис. 9. Инбредная семья, отягощенная микроцефалией, проявляющейся у гетерозигот в виде легкой или умеренной умственной отсталости.

Белые круги и квадраты — здоровые мужчины и женщины; черные — больные микроцефалией; заштрихованные — лица, страдающие легкой или умеренной умственной отсталостью.

В связи с перечисленными выше факторами (1, 3, 4) имеются основания считать, что все приведенные выше частоты гетерозиготного носительства микроцефалии завышены в несколько раз. Фактор 2 позволяет думать, что частота гетерозиготного носительства гена микроцефалии, рассчитанная без учета наследственного полиморфизма микроцефалий, занижена в несколько раз. Наконец, вовсе не исключено, что микроцефалия обусловлена в основном балансированным полиморфизмом по относительно немногим этнически ограниченными или глобально распространенным мутациям. Последняя возможность может быть подтверждена только при обнаружении семейных случаев микроцефалии в межнациональных браках. Поэтому микроцефалия в таких семьях заслуживает особого внимания. Однако до сих пор случаев микроцефалии, наследующейся аутосомно-рецессивным путем от браков между людьми разной национальности, не отмечено.

Мы наблюдали две семьи с микроцефалией, обусловленной аутосомно-рецессивной мутацией.

Семья I (рис. 9). Родители пробанда, девочки, троюродные сибсы. Все члены семьи происходят из одной ма-



ленькой деревни (40 дворов) в Удмуртской АССР. Прадед и прабабка по линии отца были двоюродными братом и сестрой. У прабабки от 12 беременностей только четверо детей родились живыми. Остальные или умерли сразу после рождения, или рождались мертвыми, или элиминировали в раннем антенатальном периоде (спонтанные аборты). Из 4 живых детей двое были мальчиками и двое — девочками. Один сын и одна дочь родились с маленькой головкой, страдали глубоким слабоумием и спастическими параличами. Оба умерли в раннем детском возрасте (III—8 и 10).

Пробанд (V—3), девочка 9 мес, родилась от единственной нормально протекавшей беременности в срок, без асфиксии, с массой 2400 г и окружностью головы 28 см. В клинической картине болезни отчетливо выражены микроцефалия (окружность головы в 9 мес равна 37 см), глубокое психическое недоразвитие и спастическая диплегия. Судорожных припадков у больной никогда не было.

При подробном анализе семейных данных и клиническом обследовании родителей пробанда в семье обнаружены еще один больной микроцефалией, умерший в детстве, — двоюродный брат матери пробанда (IV—6) и 8 умственно отсталых лиц, в том числе мать пробанда (IV—12), ее сестра (IV—9), отец (IV—13) и дед отца (II—3). Интеллектуальный дефект у родственников больной был неглубоким. Они вполне адаптированы к домашней обстановке и в условиях сельской жизни, хотя и не могли учиться в нормальной школе.

Генеалогический анализ приведенной семьи свидетельствует о том, что происхождение микроцефалии в ней было безусловно наследственным, моногенным, а лица, страдающие легким интеллектуальным дефектом, могли быть гетерозиготами по гену микроцефалии. Мутация, быть гетерозиготами по гену микроцефалии. Мутация, по-видимому, высоколетальна, так как в семьях, имевших больных детей, имеется накопление случаев антен- и постнатальной смертности потомства.

Семья II (рис. 10). Пробанд, мальчик 1 года 10 мес. Родился от единственной беременности у молодых интеллектуально полноценных и физически здоровых родителей. В первые 4—5 нед беременности мать перенесла грипп, лечилась левомицетином. На 8-й неделе был угрожающий выкидыш. Ребенок родился в срок, без асфиксии, массой 3100 г, ростом 51 см, с окружностью головы



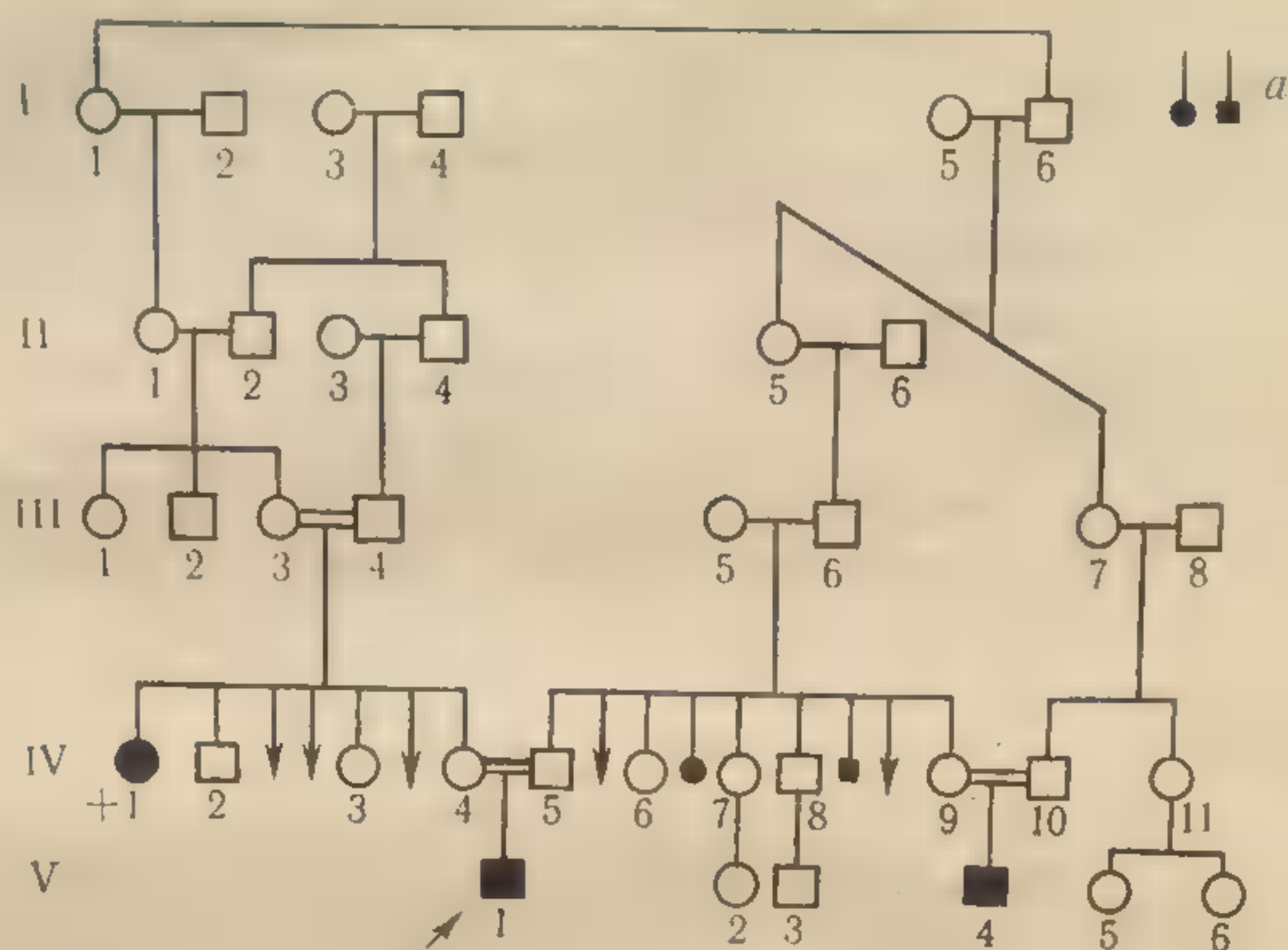


Рис. 10. Инбредная семья, отягощенная микроцефалией, ген которой не проявляется у гетерозигот.  
а — мертворождения.

30 см. В 1 год 10 мес окружность черепа была 43 см. Лицевая часть черепа значительно преобладала над мозговой. Лицо своеобразное: резко недоразвита верхняя челюсть, гипертелоризм, крупные уши. Ребенок глубоко слабоумен, страдает спастической диплегией и эпилептическими припадками. Родители отрицали наследственную отягощенность микроцефалией.

Несмотря на то что при первом впечатлении имелось достаточно оснований для того, чтобы расценивать данный случай микроцефалии как экзогенно обусловленный, мы детально проанализировали семейные данные, получив сведения о семьях матери и отца не от них, а от бабок и дедов пробанда.

Установлено, что семья матери и отца пробанда происходит из одной деревни, состоящей из 150 дворов. Бабка и дед пробанда по линии матери (II—3 и III—4) — двоюродные сибсы. Бабка и дед по отцу, хотя и отрицают родство между собой, однофамильцы и носят такую же фамилию, как бабушка по матери. Важно отметить, что в указанной деревне имеются только две фамилии. У бабушки по матери было 7 беременностей, 4 из них закончились родами, 3 — спонтанными абортами. Один из детей (IV—1) был микроцефалом и умер в раннем возрасте. Бабка по отцу имела 9 беременностей, 5 из них закончились родами, 2 — спонтанными абортами, 2 — мертво-



рождениями. Ее живые дети все здоровы и интеллектуально полноценны, но у одной из ее дочерей, которая вышла замуж за двоюродного брата своего отца, так же как и у сына (отца пробанда), имеется ребенок с маленькой головкой (V—4).

При осмотре двоюродного сибса пробанда у него обнаружена микроцефалия с такими же особенностями фенотипа, как и у первого больного.

Таким образом, удалось установить, что ■ данной семье микроцефалия обусловлена мономерной мутацией, наследующейся по аутосомно-рецессивному типу. В отличие от первой семьи (рис. 9) среди родственников больных не выявлено лиц, страдающих умственной отсталостью.

Приведенные наблюдения подтверждают генетическую неоднородность группы аутосомно-рецессивных микроцефалий. Существование семей, в которых ген микроцефалии обладает неполной рецессивностью ■ проявляется в гетерозиготном состоянии в виде пограничной или легкой умственной отсталости, свидетельствует о том, что изучение родственного окружения наследственной («первичной» или «истинной») микроцефалии должно занять видное место в программе исследований по генетике умственной отсталости.

## ГЛАВА V.

### **ВРОЖДЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ МЕТАБОЛИЗМА. ЭНЗИМОПАТИЧЕСКОЕ СЛАБОУМИЕ**

Врожденные дефекты обмена веществ занимают большое место среди наследственных болезней, поражающих центральную нервную систему. В настоящее время известно более 100 энзимопатий, одним из симптомов которых является слабоумие. В основе заболеваний этой группы лежит генетически обусловленный дефицит специфических ферментов. По виду нарушенного обмена энзимопатии делятся на аминокислотные, углеводные, липидные, нарушения обмена мукополисахаридов, металлов, минеральных солей. Большая часть врожденных дефектов метаболизма обусловлена редкими аутосомно-рецессивными мутациями. Некоторые заболевания: болезнь Леша — Нихана, церебро-окуло-ренальный синд-



ром Лоу, мукополисахаридоз II (синдром Хантер), болезнь Фабри — вызваны рецессивными мутациями, локализованными в X-хромосоме.

Среди больных олигофренией врожденные дефекты обмена веществ в сумме составляют 7—10%. Казалось бы, что такой относительно небольшой удельный вес энзимопатических форм слабоумия не оправдывает столь пристального внимания ученых к проблеме энзимопатий. Однако если учесть, что многие заболевания этой группы можно лечить и добиться не только улучшения состояния больного, но и полного предотвращения развития слабоумия при раннем начале терапии, то станет ясно, что врожденные дефекты метаболизма должны занимать ведущее место в общей проблеме слабоумия у детей.

Гены наследственных болезней обмена веществ распространены по всем странам, но частота различных заболеваний в населении разных стран может существенно варьировать. В 1974 г. проведено сравнение частоты энзимопатий по результатам скринирования новорожденных в 23 центрах мира («Humangenetik», 1975). Результаты исследования по некоторым заболеваниям мы приводим в табл. 10.

Таблица 10

Частота некоторых энзимопатий в населении разных стран

Страна	ФКУ	Частота на 100 000 новорожденных			
		галактоземия*	гисти- динемия	гомоцис- тинурия	лейциноз
Польша	12,8	8,0	—	—	—
Чехословакия	15,0	2,3	—	—	0,7
Австрия	8,1	2,5	6,3	0,35	0,15
Англия	5,4	—	8,0	<1	—
Швеция	2,3	—	—	—	1,2
Ирландия	16,4	2,7	—	1,8	—
Япония	5,5	3,0	7,0	0,5	0,5
Новая Зеландия	0,5	—	—	—	—
Австралия	10,2	—	6,0	0,3	—
США (Бостон)	7,2	1,0	5,0	0,5	0,32
Канада	3,9	0,7	—	—	—

\* Галактоземия, обусловленная дефицитом галактозо-1-фосфат уридил-трансферазы.



Из табл. 10 видно, что частота фенилкетонурии (ФКУ) наиболее высока в Ирландии, Чехословакии и Польше; галактоземии — в Польше; гистидинемии — в Англии и Новой Зеландии; гомоцистинурии — в Ирландии; лейциноза — ■ Швеции. Наряду с этим в Японии ФКУ встречается крайне редко, а ■ Финляндии при обследовании 71 111 новорожденных не удалось выявить ни одного больного ФКУ. Галактоземия в Канаде встречается в 10 раз реже, чем ■ Польше, а ■ ряде стран вообще не встречается. То же можно сказать и о других энзимопатиях.

Несмотря на то что точных данных о распространении разных наследственных дефектов метаболизма по территории нашей страны не имеется, можно утверждать, что в СССР встречаются все перечисленные ■ таблице ■ многие другие энзимопатии. Изучение распространения их по отдельным республикам и областям страны определит наиболее актуальные местные скринирующие программы. Так, например, на основании данных таблицы можно сказать, что для Польши важно массовое скринирование новорожденных на ФКУ и на галактоземию, для Чехословакии — на ФКУ, галактоземию и лейциноз, для Ирландии — на ФКУ, галактоземию и гомоцистинурию, для Швеции — на ФКУ и лейциноз и т. д.

Таблица 11

Различия ■ распространении некоторых энзимопатий  
в разных областях одной и той же страны

Страна	Область	ФКУ	Галактоземия	Гомоцистинурия
Австрия	Восточная	1 : 8 659	1 : 70 000	—
	Западная	1 : 18 809	1 : 19 000	—
	В целом	1 : 12 340	1 : 40 000	—
ФРГ	Гейдельберг	1 : 6 178	1 : 43 000	—
	Мюнстер	1 : 10 935	—	1 : 138 645
	Гамбург	1 : 9 081	1 : 60 000	—
Англия	Лондон	1 : 18 292	—	1 : 120 000
	Манчестер	1 : 7 707	—	1 : 80 000
	Ливерпуль	1 : 9 354	—	—
США	Бостон	1 : 13 914	1 : 100 000	1 : 179 892
	Портленд	1 : 11 620	1 : 111 545	—



Программы выявления врожденных дефектов метаболизма должны различаться не только для стран в целом, но и для отдельных областей одной и той же страны. В приводимом выше исследовании показаны различия в распространении ряда энзимопатий внутри отдельных стран (табл. 11).

Различия в распространении отдельных энзимопатий обусловлены не только нагруженностью разных популяций теми или другими патологическими генами.

Не останавливаясь на молекулярных основах врожденных дефектов метаболизма, с которыми можно ознакомиться в специальных руководствах, монографиях и статьях (Уотсон, 1967; Lenz, 1971; Харис, 1973, и др.), мы переходим к проблемам, связанным с наследственными нарушениями обмена веществ.

### **Общие вопросы клиники и диагностики энзимопатий**

Клинические проявления врожденных дефектов метаболизма имеют ряд общих черт. Несмотря на то что биохимическая патология развивается чаще всего с первых дней жизни ребенка, клиническая манифестация процесса относится обычно к первому или даже второму году жизни. Первые проявления болезни часто хроногенно совпадают с изменением питания ребенка, переводом его на искусственное вскармливание или с введением прикорма.

Патологический процесс в центральной нервной системе может проявляться рядом симптомов. При остро текущих энзимопатиях (острых формах тирозиноза, болезни кленового сиропа, галактоземии) на первый план выступают общемозговые явления и эпилептические припадки. При постепенном нарастании болезненных явлений первыми симптомами поражения нервно-психической сферы являются признаки нарушения психического развития с последующим прогрессирующим распадом психики.

В отличие от резидуальных олигофрений психический дефект при энзимопатиях формируется в условиях постоянно действующей биохимической вредности, прогрессивно нарастающих дегенеративных изменений в мозге. Поэтому слабоумие при врожденных дефектах метаболизма отличается от олигофренического не только по



особенностям течения, но и по структуре психического дефекта.

Поражение центральной нервной системы при энзимопатиях редко проявляется только слабоумием. Расстройства психики у больных обычно сложны и полиморфны. Кроме интеллектуальных нарушений, нередко наблюдаются церебрастенические, психоорганические, психотические симптомы. У многих больных, кроме того, имеют место эпилептические припадки, локальные или рассеянные неврологические знаки. Соматические проявления врожденных дефектов метаболизма могут включать поражение кожи, скелета, глаз, внутренних органов. Множественность поражения при энзимопатиях обусловлена плейотропным действием мутантных генов, которое реализуется через вторичные биохимические нарушения, непосредственно связанные с первичным метаболическим дефектом (С. А. Нейфах, А. М. Шапошников, 1965, 1969).

Решающее значение для диагностики наследственных нарушений обмена веществ имеют биохимические методы исследования. Методы биохимической диагностики энзимопатий делятся на скринирующие программы (экспресс-диагностика), позволяющие проводить массовое обследование больших контингентов, и количественные методы, которые используют для подтверждения диагноза. Выявление больных с энзимопатиями среди новорожденных, особенно с теми формами, для которых имеется эффективное лечение, является важной задачей здравоохранения.

Сравнение стоимости поголовного скринирования детей при рождении и лечения выявленных больных в течение первых 10 лет жизни со стоимостью пожизненного содержания их в специальных учреждениях, проведенное в ряде стран, убедительно демонстрирует не только гуманистическое, но и экономическое значение ранних диагностических и лечебных мероприятий.

Скринированию на врожденные дефекты метаболизма подлежат не только новорожденные, но и специальные контингенты, в первую очередь умственно отсталые дети. Больных с энзимопатиями можно выявить также среди детей с различными нервно-психическими заболеваниями, нарушениями зрения, опорно-двигательного аппарата, прогрессирующими изменениями костной системы, заболеваниями печени и почек. В некоторых странах



с целью профилактики рождения детей с олигофренией введено обязательное скринирование на некоторые энзимопатии беременных женщин.

Показаниями к направлению на специальные биохимические исследования в соответствии со всем вышесказанным являются следующие заболевания и состояния:

1. Нарушения психического развития.
2. Эпилептические припадки.
3. Психотические состояния.
4. Различные неврологические расстройства (атаксия, изменения мышечного тонуса, прогрессирующие парезы или параличи, дизартрии).
5. Заболевания глаз (катаракты, дислокация хрусталика, атрофия зрительного нерва).
6. Прогрессирующие деформации скелета.
7. Нарушение функции почек.
8. Поражение печени (гепатомегалия со спленомегалией или без нее, желтухи).
9. Стойкие дерматозы и патология волос.

Массовое скринирование новорожденных на врожденные дефекты метаболизма начинает занимать все более прочное место среди других профилактических мероприятий в отечественном практическом здравоохранении. Отечественная программа скринирования, предложенная Институтом педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РСФСР (Ю. Е. Вельтищев, Ю. И. Барашнев и др.), может быть использована в родильных домах. Достоинствами ее являются простота метода (микробиологический) и необходимость малых количеств крови для исследования.

Многие врожденные дефекты метаболизма можно диагностировать пренатально. К таким заболеваниям относятся: галактоземия, лейциноз, гомоцистинурия, мукополисахаридозы, муколипидоз-II, болезнь Тея — Сакса, болезнь Гоше и некоторые другие. При установлении у плода диагноза энзимопатии беременность прерывают искусственным путем.

Существующие методы диагностики гетерозиготности по врожденным дефектам метаболизма делятся на прямые и косвенные. При прямых методах определяют активность соответствующего энзима в тканях (эритроцитах, лейкоцитах, пунктате печени, культуре фибробластов кожи и т. д.). К косвенным методам относятся нагрузочные тесты.

При не  
пидозов и  
можно пу  
скими кр  
прямое оп  
Нагрузо  
но определ  
таты у носи  
большую и  
тогда исслед  
Таким об  
розигот по г  
ка еще доста  
в медико-ген  
ходимо.

#### Аминокислоты

В эту группу  
ческим дефек  
нии аминокис  
щих в основе  
гических мета  
лят на порогов  
К пороговым  
при которых  
только после п  
и жидкостях о  
дела (порога).  
циноз, гистидин  
К непороговым  
гиперэкскреция  
без повышения  
ловлено неспос  
реабсорбироват  
содержатся в м  
пороговых амин  
цистатининури  
Кроме того,  
две большие гр  
мент является гр  
браный, обесп  
мембраны. Пер  
энзимопатии,



При некоторых формах мукополисахаридов, муколипидозов ■ сфинголипидозов выявление гетерозигот возможно путем окраски культуры тканей метакроматическими красителями. Более точным методом является прямое определение активности ферментов в тканях.

Нагрузочные тесты не позволяют во всех случаях точно определить генотип обследуемого, так как их результаты у носителей аномального гена и здоровых лиц дают большую или меньшую (в зависимости от точности метода исследования) зону трансгрессии показателей.

Таким образом, современные методы выявления гетерозигот по генам врожденных дефектов метаболизма пока еще достаточно сложны. Тем не менее применение их в медико-генетических консультациях совершенно необходимо.

### **Аминокислотные энзимопатии**

В эту группу входят заболевания, обусловленные генетическим дефектом ферментов, участвующих в превращении аминокислот. В зависимости от механизмов, лежащих в основе гиперэкскреции аминокислот и их патологических метаболитов, аминокислотные энзимопатии делят на пороговые (избыточные) и непороговые.

К пороговым энзимопатиям относят те заболевания, при которых гиперэкскреция метаболитов появляется только после предварительного накопления их ■ тканях ■ жидкостях организма до какого-то определенного предела (порога). К пороговым энзимопатиям относят лейциноз, гистидинемию, фенилкетонурию и др.

К непороговым относят те энзимопатии, при которых гиперэкскреция патологических метаболитов наблюдается без повышения содержания их в крови. Последнее обусловлено неспособностью эпителия почечных канальцев реабсорбировать те аминокислоты, которые ■ норме не содержатся в моче, а также их дериваты. Примером непороговых аминацидурий могут служить гомоцистинурия, цистатионинурия, аргининоянтранная аминацидурия.

Кроме того, аминокислотные энзимопатии делят на две большие группы ■ зависимости от того, какой фермент является дефицитным: специфический или мембранный, обеспечивающий перенос аминокислот через мембраны. Первая группа — истинные аминокислотные энзимопатии, обусловленные генетически детерминиро-



ванным дефицитом определенного специфического энзима. Вторая группа — транспортные аминокислотные энзимопатии, или аминацидурии, обусловленные наследственной патологией мембранного транспорта аминокислот. При них не происходит изменения структуры субстрата. Аминокислоты накапливаются в кишечнике или моче при нормальном содержании их в крови. К болезням, обусловленным наследственной патологией клеточных мембран, относятся цистинурия, пролинурия, синдром Лоу, иминоглицинурия, болезнь Гартнепа и некоторые другие заболевания.

В настоящей главе мы остановимся только на истинных аминокислотных энзимопатиях, при которых поражается центральная нервная система.

**Фенилкетонурия.** Фенилкетонурия (ФКУ) открыта в 1934 г. норвежским ученым Феллингом. Более 40 лет врачи, биохимики и генетики разных стран изучают это заболевание. Отечественные ученые (С. А. Нейфах, Б. В. Лебедев, М. Г. Блюмина, Л. А. Булахова, А. М. Шапошников, Ю. Е. Вельтищев, Ю. И. Барашнев, А. Я. Дьячкова, Е. И. Ситниченко, С. П. Максимова, Е. П. Рыбакова и др.) внесли существенный вклад в учение о ФКУ.

Фенилкетонурия является самой распространенной аминокислотной энзимопатией. Согласно данным мировой статистики (1974), частота ее в населении разных стран колеблется от 1 : 5000 до 1 : 43 000, не считая Японии и Финляндии, где частота заболевания крайне низка (табл. 12, 13). Распространение заболевания по разным областям одной и той же страны может существенно варьировать. Так же неравномерно распространяется в разных популяциях и другая форма нарушения обмена фенилаланина — гиперфенилаланинемия (ГФА). В Чехословакии ее частота достигает такого же уровня, как и ФКУ, в восточной Ирландии ГФА встречается в 6 раз, а в западной — в 9 раз реже, чем ФКУ (табл. 12).

Как видно из табл. 12, частота ГФА варьирует в более широких пределах, чем частота ФКУ. В то же время суммарная частота наследственных нарушений обмена фенилаланина (ФКУ+ГФА) колеблется менее резко (от 1 : 3000 до 1 : 15 000), что позволяет предположить аллельность мутаций, повинных в их происхождении.

Несмотря на то что распространение ФКУ по территории СССР еще не изучено, имеются основания пола-

Распространение	
Страна	Область
ГДР	Грейфсвальд Франкфурт
ФРГ	Гейдельберг Мюнстер Гамбург
Австрия	Восточная Западная Вена
Англия	Лондон Ливерпуль Манчестер
Ирландия	Восточная Западная
США	Бостон Портленд
Франция	
Швейцария	
Швеция	
Япония	

гать, что в ряде союзных республик частота ФКУ достигает высоких значений. С. П. Максимова и др. (1975) сообщают, что в Москве, среди детей, рожденных в 1975 г., частота ФКУ составила 1 : 4000. До недавнего времени считалось, что ФКУ возникает в результате блокады тирозингидроксилазы, во всем мире в каталонской популяции в тирозингидроксилазы, что приводит к возникновению так называемой «каталонской» ФКУ.



Таблица 12

## Распространение ФКУ и ГФА (по Humangenetik, 1975)

Страна	Область или город	Распространение		
		ФКУ	ГФА	ФКУ/ГФА
ГДР	Грейфсвальд	1 : 6 351	1 : 33 545	4,6
		1 : 11 689	1 : 68 837	5,9
ФРГ	Гейдельберг	1 : 6 178	1 : 14 580	2,35
	Мюнстер	1 : 10 935	1 : 7 997	0,74
	Гамбург	1 : 9 081	1 : 61 297	7,0
Австрия	Восточная	1 : 8 659	1 : 21 892	2,5
	Западная	1 : 18 809	1 : 18 809	1,0
	Вена	1 : 17 371	1 : 57 903	3,3
Англия	Лондон	1 : 18 292	1 : 50 304	2,75
	Ливерпуль	1 : 9 354	1 : 102 779	12,0
	Манчестер	1 : 7 707	1 : 80 925	10,5
Ирландия	Восточная	1 : 5 343	1 : 32 594	6,1
	Западная	1 : 7 924	1 : 68 670	8,7
США	Бостон	1 : 13 914	1 : 17 006	1,22
	Портленд	1 : 11 620	1 : 33 700	2,9
Франция		1 : 13 715	1 : 13 143	96,0
Швейцария		1 : 16 644	1 : 24 106	1,45
Швеция		1 : 43 226	1 : 22 140	0,5
Япония		1 : 210 851	1 : 70 284	0,3

гать, что в ряде союзных республик частота заболевания достигает высоких показателей. Так, например, по данным С. П. Максимовой (1974), в Ленинграде распространение ФКУ среди детского населения составляет 1 : 5000. В Москве, согласно результатам скринирования новорожденных, ФКУ составляет 1 : 10 000 (Ю. И. Барашнев, 1975).

До недавнего времени считали, что дефектным ферментом при ФКУ во всех случаях является фенилаланин-4-гидроксилаза, катализирующая процесс превращения фенилаланина в тирозин. В настоящее время доказано, что блок процесса гидроксилирования фенилаланина может возникнуть также при дефиците энзима, восстанавливающего



ливающего кофактор фенилаланин-4-гидроксилазы, дигидроптеридинредуктазы. Первый случай болезни с типичными клиническими и биохимическими проявлениями при сохранности активности фенилаланингидроксилазы был описан в 1968 г. (Cohn e. a., 1968). В 1974 г. Bartholme представил доказательства возможности возникновения ФКУ в результате дефицита не фенилаланингидроксилазы, а одного из ферментов, восстанавливающих кофермент: дигидроптеридинредуктазы или дигидрофولاتредуктазы. Автор сообщил о больном ребенке с концентрацией фенилаланина в крови 46 мг% и типичными клиническими проявлениями ФКУ. Нагрузочный тест подтвердил блок процесса гидроксилирования фенилаланина. Исследование активности фенилаланингидроксилазы в пунктате печени показало, что уровень ее находится на нижней границе нормы. Так как фенилаланингидроксилаза является только одним из компонентов сложной ферментной системы, превращающей фенилаланин в тирозин, то были все основания предполагать, что в данном случае имеет место дефицит другого фермента, входящего в эту систему.

В 1975 г. Kaufman с соавт. сообщили об аналогичном случае ФКУ и доказали, что первичным биохимическим дефектом являлся дефицит дигидроптеридинредуктазы в печени и фибробластах кожи. Для того чтобы установить первичный биохимический дефект, Mulstien и Kaufman (1975) получили антисыворотку к дигидроптеридинредуктазе путем двукратной инъекции кроликам очищенного фермента из печени барана. Эта антисыворотка в реакции иммунодиффузии перекрестно реагировала с дигидроптеридинредуктазой из печени, почек и коры головного мозга быка, из печени крысы, барана и человека. У больного ФКУ ребенка печеночный экстракт не давал перекрестной реакции с антисывороткой. Авторы предположили, что в данном случае имела место мутация структурного гена дигидроптеридинредуктазы, приведшая к изменению иммунологических свойств энзима, или мутация гена-регулятора, обусловившая резкое уменьшение количества фермента. Определение активности дигидроптеридинредуктазы в пунктате печени и культуре фибробластов кожи показало, что она составляет менее 1% нормы.

Таким образом, возможность полилокусного происхождения фенилкетонурии не представляет сомнений. Заболевание может быть обусловлено мутацией в гене фе-



нилаланингидроксилазы или в гене дигидроптеридинредуктазы. Полиаллельность первой формы ФКУ доказана. Вторая форма ФКУ встречается, по-видимому, очень редко и изучена еще недостаточно.

К настоящему времени на биохимическом уровне можно выделить три формы ФКУ и несколько форм гиперфенилаланинемий.

1. *Классическая фенилкетонурия.* Эта форма обусловлена дефицитом фенилаланингидроксилазы и характеризуется выраженной гиперфенилаланинемией (выше 15—20 мг%) и выделением с мочой фенилкетонов (фенилпириновинной, фенилуксусной, фенилмолочной кислот). Классическая ФКУ, по-видимому, всегда обусловлена мутацией структурного гена, так как при полном блоке процесса гидроксилирования фенилаланина обнаружен энзим с измененными иммунологическими свойствами (Friedman e. a., 1973).

2. *Атипичная фенилкетонурия.* Понятие это включает все случаи заболевания, при которых имеется неполный блок процесса гидроксилирования фенилаланина ■ тирозин. Неполный блок обусловлен некоторой остаточной активностью фенилаланингидроксилазы, которая у разных больных может существенно различаться. Неодинаковые показатели каталитической способности фермента свидетельствуют о возможности существования значительного числа аллельных мутаций в локусе фенилаланингидроксилазы, гомо- или двойная гетерозиготность по которым может привести к фенилкетонурии.

При атипичной ФКУ чаще, чем при классической, наблюдается относительно невысокое содержание фенилаланина в крови (ниже 20 и даже 15 мг%) ■ чаще встречаются легкие, а в отдельных случаях и бессимптомные формы болезни. В то же время важно помнить, что ни уровень гиперфенилаланинемии, ни тяжесть поражения мозга не могут являться критерием степени блока процесса гидроксилирования фенилаланина. Так, среди детей, страдающих ФКУ и имеющих уровень фенилаланина в крови выше 15 мг%, примерно у 25% можно обнаружить некоторое повышение содержания тирозина ■ крови после пищевой нагрузки фенилаланином, что косвенно свидетельствует об остаточной активности фермента. У этих больных, так же как и у детей с полным энзимным блоком, можно обнаружить различные уровни фенилаланина в крови (от 15 до 60 мг%), различные



степени интеллектуального дефекта и психопатологические синдромы (М. Г. Блюмина, 1973; Е. И. Ситниченко, 1974).

Генетически атипичная ФКУ может быть обусловлена мутацией как структурного, так и регуляторного гена. В одних случаях при атипичной ФКУ удалось обнаружить фермент с измененной структурой, в других — малое количество синтезируемого энзима (Friedman e. a., 1972).

Из конкретных генетически атипичных форм ФКУ известен вариант болезни, обусловленный так называемым третьим аллелем гена ФКУ (Woolf e. a., 1968). Фермент, синтезирующийся под контролем этого аллеля, обладает свойством самоугнетения при повышении содержания фенилаланина в крови, в частности при нагрузке фенилаланином. Авторы предполагают, что часть атипичных вариантов ФКУ связана с синтезом самоингибирующегося фермента.

3. *Фенилкетонурия, обусловленная дефектом дигидроптеридинредуктазы* (см. ниже), клинически не отличающаяся от классической ФКУ.

Гиперфенилаланинемии (ГФА) — сборная группа состояний, характеризующихся повышением уровня фенилаланина в крови, имеющих различное происхождение. В настоящее время известно пять форм ГФА.

1. *Транзиторная гиперфенилаланинемия*. Эта форма характеризуется периодическим повышением содержания фенилаланина в крови, которое может сопровождаться экскрецией фенилкетонов (т. е. фенилкетонурией), но может протекать и без выделения их с мочой. Клинически эта форма ГФА также неоднородна. Она может сопровождаться поражением мозга разной тяжести, но может протекать бессимптомно или почти бессимптомно. В период выраженной ГФА биохимические изменения идентичны тем, которые наблюдаются при ФКУ. Возможно, транзиторная ГФА является генетическим вариантом ФКУ.

2. *Постоянная гиперфенилаланинемия без фенилкетонурии* характеризуется постоянным повышением уровня фенилаланина в крови до 10,0—12,0 мг%, т. е. ниже того уровня гиперфенилаланинемии, при котором наблюдается гиперэкскреция фенилкетонов. Протекает чаще всего бессимптомно. Наследуется аутосомно-рецессивным путем. Является генетическим вариантом ФКУ.



3. *Гиперфенилаланинемия, обусловленная дефицитом трансаминазы фенилаланина.* При этой форме выделения фенилкетонов не наблюдается даже при высоких показателях гиперфенилаланинемии ■ при выраженных клинических проявлениях, идентичных проявлениям болезни при классической ФКУ.

4. *Транзиторная гиперфенилаланинемия у недоношенных детей.* Обусловлена незрелостью ферментных систем, носит временный характер и всегда сопровождается повышением уровня тирозина в сыворотке крови.

5. *Гиперфенилаланинемия у новорожденных, рожденных женщинами с ФКУ.* Наблюдается обычно в период новорожденности и ■ первые недели жизни. При нагрузке фенилаланином резко повышается содержание тирозина ■ крови.

Диагностика ФКУ основана на определении в моче фенилпировиноградной кислоты, которая дает при добавлении 10% раствора  $\text{FeCl}_3$  зеленое окрашивание различной интенсивности (проба Феллинга). Во избежание ложноотрицательных результатов мочу необходимо предварительно подкислить несколькими каплями 5% раствора соляной кислоты. Диагноз во всех случаях следует подтвердить путем определения концентрации фенилаланина в сыворотке крови. Для этого используют методы хроматографии на бумаге, флюориметрический, автоматический (аминокислотный анализатор). Последние два метода высокочувствительны.

Выявление детей с фенилкетонурией при помощи пробы Феллинга возможно только со 2-го месяца жизни, так как в первые 4—6 нед, несмотря на высокое содержание в крови фенилаланина, экскреция фенилпировиноградной кислоты столь незначительна, что она не может быть определена при помощи теста с хлорным железом.

Массовое скринирование новорожденных на ФКУ производится методами, позволяющими исследовать концентрацию фенилаланина ■ малых количествах крови (Ю. Е. Вельтищев, Ю. И. Барашнев, 1973). Наиболее перспективны в этом отношении микробиологические методы. В зарубежных странах скринирование детей на ФКУ производят на 4—5-й день жизни при помощи микробиологического метода Гатри с использованием культуры *Bacillus subtilis* (штамм № 6051), ■ нашей стране — методом Д. М. Гольдфарба (1968) в модификации



А. А. Абросимовой с соавт. (1970) с ауксотрофными штаммами *Escherichia coli* K-12.

Если у детей ФКУ заболевание не будет выявлено в период новорожденности и больные не будут переведены с первых недель жизни на специальную диету, то предотвратить поражение мозга обычно не удастся.

В непосредственной связи с гиперфенилаланинемией развиваются сложные биохимические расстройства. С одной стороны, происходит накопление субстрата и патологических метаболитов фенилаланина, с другой — вторично ингибируется ряд ферментных систем и нарушаются процессы транспорта аминокислот в кишечнике, в результате чего возникает дефицит необходимых для развития и нормального функционирования центральной нервной системы веществ, в частности катехоламинов, являющихся производными тирозина и триптофана. На рис. 11 показаны первичный и вторичные метаболические блоки при фенилкетонурии. Вторично нарушается при ФКУ и обмен липидов в мозге, что ведет к изменениям в синтезе миелина. Развитие биохимической патологии с первых дней жизни ребенка приводит к быстро прогрессирующему поражению мозга. Клинические проявления ФКУ подробно описаны в работах Б. В. Лебедева (1970) и Б. В. Лебедева и М. Г. Блюминой (1972). Останавливаться подробно на их изложении здесь мы не будем.

Фенилкетонурия относится к тем немногим энзимопатиям, для которых разработаны методы диетического лечения. В настоящее время диетическая терапия ФКУ производится при помощи специальных белковых препаратов, лишенных фенилаланина или содержащих небольшое, строго дозированное его количество. Некоторые из этих препаратов содержат, помимо набора аминокислот, витамины, минеральные соли и другие ингредиенты пищи. Одновременно составляется рацион, рассчитанный таким образом, чтобы ребенок получал на 1 кг массы в сутки строго определенное количество фенилаланина (в зависимости от возраста) при сохранении необходимого количества углеводов, жиров, минеральных солей и оптимальной калорийности питания (Е. П. Рыбакова, 1972, 1975 — цит. по Лебедеву Б. В. и Блюминой М. Г., 1972). Для лечения ФКУ в нашей стране используют препарат берлофен (ГДР), успешно апробированы также другие зарубежные препараты: цимогран (Англия), лофеналак (США), альбумаид X-P (Австрия).

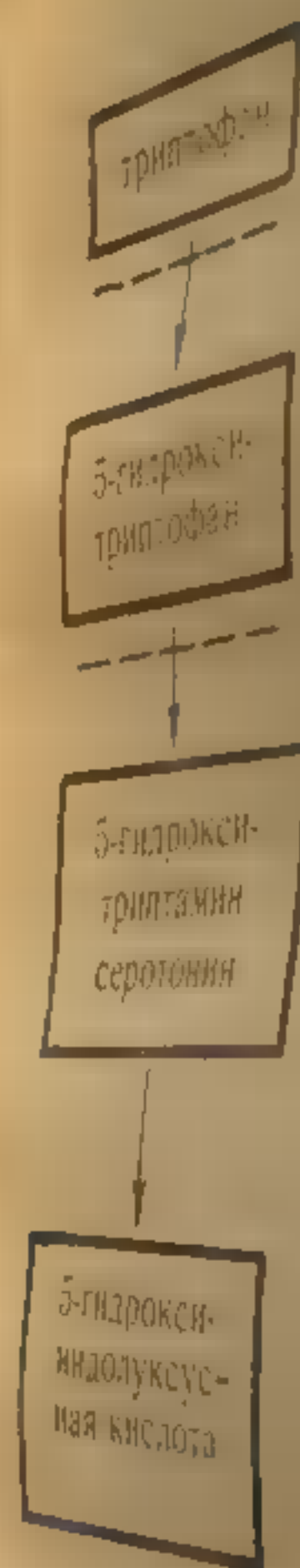


Рис. 11. Схема обмена фенилаланина при ФКУ. Первичный блок — фенилаланин-гидроксилаза; вторичный — фенилаланин-гидроксилаза.

Проведено клиническое исследование отечественных препаратов для лечения ФКУ — гипофената. Результаты диеты в первичной и вторичной ФКУ. Дети, перенесшие первичную ФКУ.



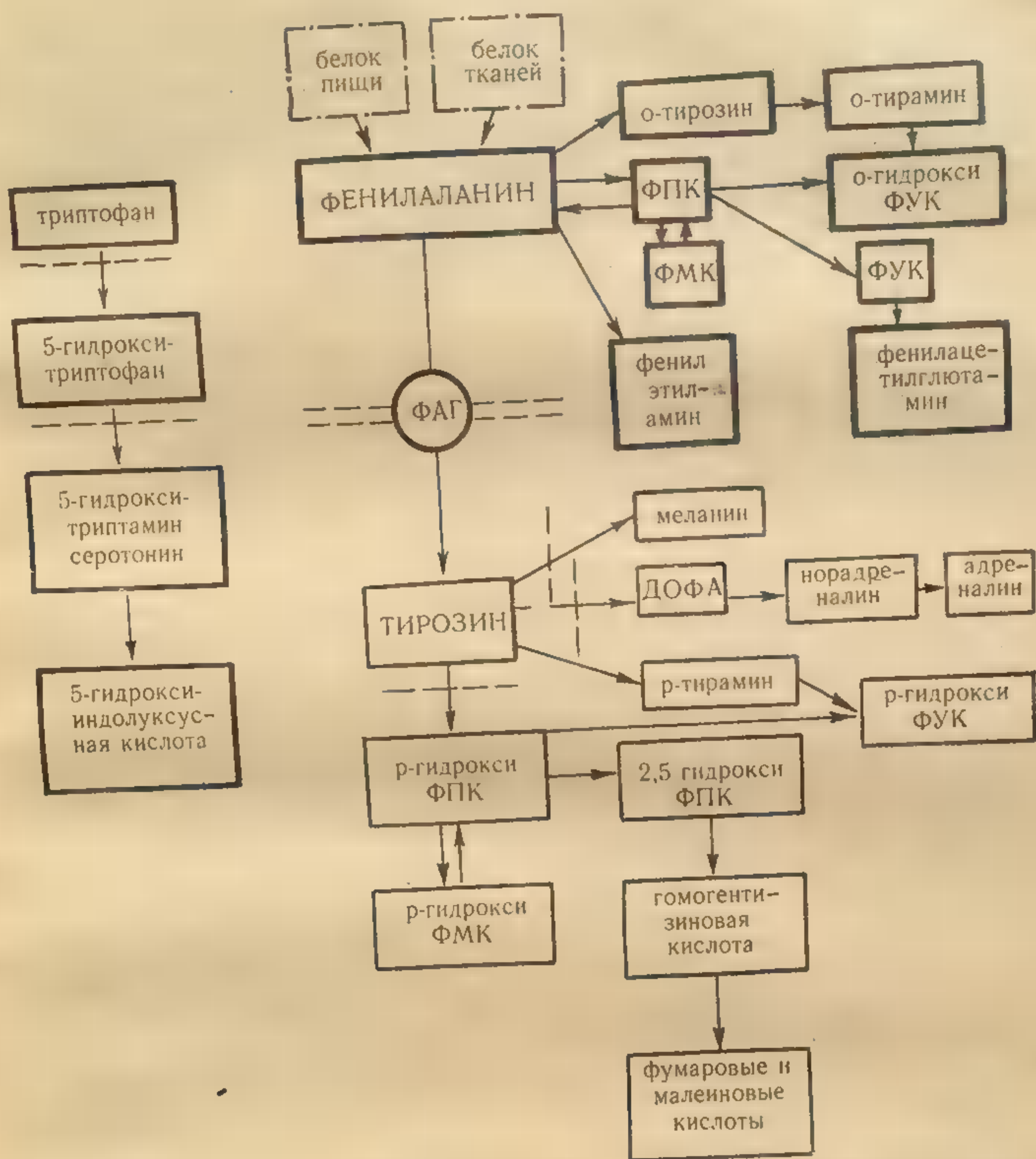


Рис. 11. Схема обмена фенилаланина, тирозина и триптофана при ФКУ. Первичный (-----) и вторичные (——) метаболические блоки при фенилкетонурии.

ФАГ — фенилаланингидроксилаза; ФПК — фенилпировиноградная кислота; ФМК — фенилмолочная кислота; ФУК — фенилуксусная кислота; ДОФА — 3, 4-диоксифенилаланин.

Проведено клиническое испытание и готовится серийное производство отечественного препарата для лечения ФКУ — гипофената.

Результаты диетической терапии при назначении специальной диеты в первые 2 мес жизни чрезвычайно обнадеживающие. Дети, которым лечение было назначено в первые недели жизни, нормально развиваются в интел-



лектуальном отношении. Возможность полного предотвращения поражения мозга у детей с ФКУ при раннем начале диетотерапии подтверждена многолетним опытом зарубежных ученых. При начале лечения в более поздние сроки эффект значительно менее выражен.

В связи с необходимостью строгого ограничения рациона, регулярного биохимического контроля, а также возможностью осложнений проведение диетотерапии сопряжено с серьезными трудностями.

Обнадеживающими в отношении медикаментозного лечения ФКУ являются последние исследования японских ученых (Shimomura e. a., 1975), которые экспериментально доказали, что аминспирт фенилаланинол конкурентно ингибирует кишечный транспорт фенилаланина, не препятствуя всасыванию через кишечную стенку других аминокислот. Применение его у экспериментальных животных одновременно с пищевой нагрузкой фенилаланином препятствует развитию у них гиперфенилаланинемии. Изучение возможности применения фенилаланинола у детей с ФКУ откроет, возможно, перспективы для менее сложного лечения этого тяжелого заболевания и более полноценного питания ребенка в период проведения терапии.

Большое значение имеют вопросы профилактики ФКУ, предупреждения рождений детей с ФКУ в отягощенных семьях. Риск носительства гена ФКУ для родственников больного во много раз превышает частоту гетерозигот в населении. Поэтому решение вопроса о прогнозировании им потомства ■ зависимости от их генотипов и генотипов их брачных партнеров является важным профилактическим мероприятием. До сих пор единственным методом для установления генотипа по гену ФКУ в медико-генетических консультациях остается нагрузочный тест. Для дискриминантного анализа результатов нагрузки фенилаланином используют динамику изменения концентрации фенилаланина или тирозина в крови. Критерием является скорость исчезновения гиперфенилаланинемии или высота подъема уровня тирозина после нагрузки (пищевой или внутривенной). Однако указанные способы оценки результатов нагрузки не позволяют полностью выявить всех лиц с гетерозиготным по гену ФКУ генотипом.

Minami с соавт. (1975) предложили в качестве дискриминанта использовать показатели экскреции манде-



ловой кислоты после нагрузки фенилаланином в дозе 200 мг на 1 кг массы обследуемого. Авторы считают, что такой метод оценки результатов нагрузки дает наиболее полное разделение гетерозигот по гену ФКУ от здоровых лиц.

В отношении возможности установления точного генотипа по гену ФКУ большой интерес представляют эксперименты Haggerty с соавт. (1975). Исследователи установили, что среда Ham-F-12, лишенная тирозина, обеспечивает селективный рост только тех клеток, которые содержат каталитически активную фенилаланингидроксилазу. Клетки, содержащие фермент с низкой каталитической активностью, дают ■ безтирозиновой среде слабый рост. Клетки же, лишенные энзима, не только не размножаются ■ среде Ham-F-12, но даже гибнут.

Трудности применения селекции клеток человека для определения его генотипа по гену ФКУ связаны с тем, что дефектный фермент при ФКУ содержится главным образом в печени. Тем не менее исследования ■ указанном направлении являются бесспорно перспективными.

Очень большое профилактическое значение имеет пренатальная диагностика наследственных болезней. Диагностического метода для внутриутробного выявления ФКУ не имеется. Попытки некоторых исследователей диагностировать ФКУ у плода при помощи определения концентрации фенилаланина в амниотической жидкости не увенчались успехом. В то же время только пренатальная диагностика может явиться эффективной мерой предупреждения повторного случая ФКУ в пораженной семье.

**Тирозиноз.** Тирозиноз, наследственный дефект метаболизма тирозина, встречается значительно реже, чем ФКУ. Заболевание обусловлено редкой аутосомно-рецессивной мутацией. Данные о частоте заболевания в населении разных стран неодинаковы. Наиболее высоких показателей распространения тирозиноз достигает в Канаде (провинция Квебек), где при скринировании 137 725 новорожденных выявлено 14 случаев заболевания (1 : 10 000). Тирозиноз имеет неодинаковое распространение по всей провинции. В 5 из 9 районов случаев тирозиноза не было обнаружено. В остальных 4 районах частота болезни составляла 0,3; 1,4; 2,6; 14,6 на 10 000 новорожденных. Различается соответственно и распространение гетерозигот по тирозинозу в разных районах



A diagram showing a box labeled "HABIT" with an arrow pointing to a box labeled "HABIT".

ГОМОСЕРИИ

Рис. 12. Обмен метаболитами при гомоцистинурии

[illegible]

Экспресс-диагностика определе  
качественном могут быть испол  
1. Цианид-нитропрус  
кова, И. С. Либерман

1. Цианид-нитропрусс-  
кова, И. С. Либерман



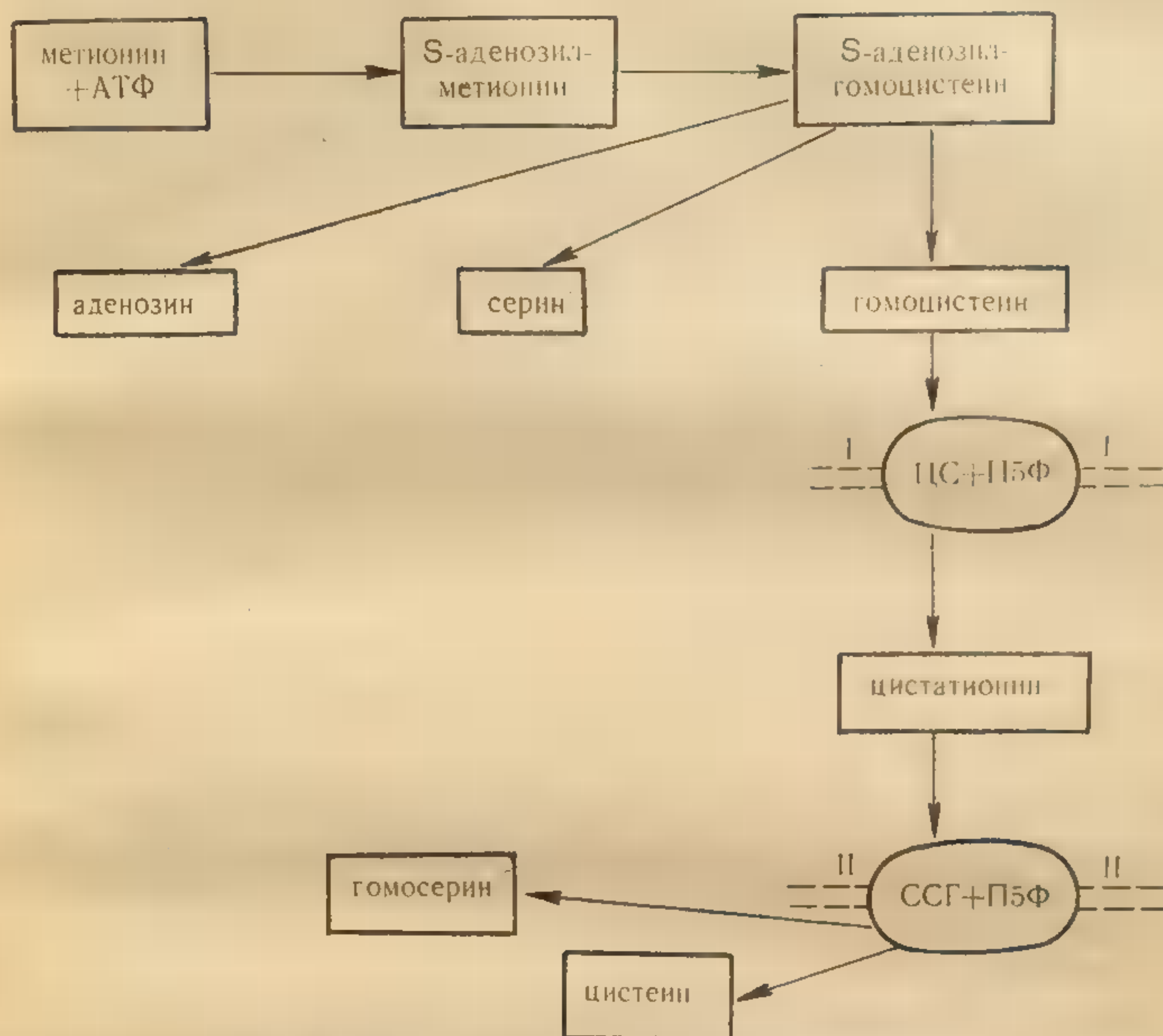


Рис. 12. Обмен метионина. Метаболические блоки при гоомоцистинурии (I) и цистатионинурии (II).

ЦС — цистатионинсинтетаза; ССГ — серинсульфгидраза; П5Ф — пиридоксаль-5-фосфат.

Основными биохимическими симптомами гоомоцистинурии являются увеличение концентрации ■ крови гоомоцистеина, а часто и метионина (вследствие обратимой реакции гоомоцистеин $\rightleftharpoons$ метионин). Гоомоцистеин быстро выводится почками в виде своей окисленной формы — гоомоцистина. Параллельно развивается дефицит цистатионина — аминокислоты, необходимой для нормально-го функционирования мозга. Цистатионинсинтетаза содержится в мозге печени, фибробластах кожи и других тканях.

Экспресс-диагностика гоомоцистинурии основана на качественном определении ■ моче гоомоцистина. Для этого могут быть использованы следующие тесты:

1. Цианид-нитропруссидная проба (Е. Ф. Давиденкова, И. С. Либерман, 1975).



2. Серебряно-нитропруссидная проба (см. Лекции по медицинской генетике, 1974).

3. Йод-азидная проба (см. Методические рекомендации по выявлению наследственных болезней обмена, 1973).

Основная клиническая симптоматика гомоцистинурии складывается из признаков поражения опорно-двигательной, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. По внешнему виду больные гомоцистинурии напоминают больных с синдромом Марфана из-за удлиненных пропорций тела, высокого роста и нередко встречающейся при обоих заболеваниях арахнодактилии. При обоих заболеваниях часто встречается вывих или подвывих хрусталика со снижением остроты зрения.

Рентгенологические исследования показали, что изменения костной ткани при гомоцистинурии развиваются вследствие нарушения минерализации эпифизов, метафизов и диафизов длинных трубчатых костей, позвоночника, кистей и стоп. Арахнодактилия и воронкообразные изменения грудины встречаются у 40% больных.

Большинство детей с гомоцистинурией — блондины с тонкими ломкими волосами. При ультрафиолетовой микроскопии волосы больных дают оранжевую флюоресценцию — отличие от нормальной зеленой. Часто наблюдаются рубцовые изменения кожи.

Глазная патология может быть представлена вывихом или подвывихом хрусталика, вторичной глаукомой, катарактой, атрофией зрительных нервов. Наиболее частой офтальмологической находкой является дислокация хрусталика, встречающаяся у 80—90% больных. При гомоцистинурии нередко можно обнаружить множественную глазную патологию.

Со стороны сердечно-сосудистой системы при гомоцистинурии в отличие от болезни Марфана наблюдаются множественные тромбозы артерий и вен. Тромбоэмболические кризы нередко становятся причиной гибели больных. Повышенное тромбообразование при гомоцистинурии объясняется способностью гомоцистина увеличивать адгезивность тромбоцитов, а также изменениями сосудистой стенки: фиброзом интимы, сочетающимся с деструкцией эластических волокон срединной оболочки. У некоторых больных обнаруживают фиброз миокарда или эндокарда. Почти постоянным симптомом болезни является жировая дегенерация печени без явлений цирроза.



Примерно у половины больных наблюдается медленно прогрессирующее слабоумие. Степень интеллектуального дефекта чаще умеренная или легкая. Глубокое слабоумие имеет место у единичных больных. Кроме интеллектуальных расстройств, нередко отмечаются тяжелые нарушения поведения и психотические расстройства шизофренического круга (галлюцинаторно-параноидный и параноидный синдромы).

Эпилептические припадки у больных гомоцистинурией наблюдаются редко. В то же время имеются указания, что с возрастом у них нарастают спастические явления и развиваются церебральные параличи.

Биохимический патогенез поражения мозга при гомоцистинурии до сих пор недостаточно ясен. На этот счет имеется несколько гипотез. Предполагают, что причиной поражения мозга может быть гиперметионинемия. Большое значение придается дефициту цистатинина в мозге. Последнее предположение имеет серьезные основания, ибо известно, что в норме клетки мозга содержат большое количество цистатинина, удваивающееся в течение жизни (от периода новорожденности до взрослого состояния). Не исключено, что одной из причин поражения мозга при гомоцистинурии является тромбообразование в артериях и венах, приводящее к размягчению участков центральной нервной системы.

Гомоцистинурия существует по меньшей мере в виде двух генетических форм: пиридоксинрезистентных и пиридоксинзависимых. Эти формы были выявлены при попытках лечения гомоцистинурии витамином B<sub>6</sub> (пиридоксином).

Демонстративными оказались попытки лечения гомоцистинурии метиониндефицитной диетой. У одних больных терапевтического эффекта достигали при добавлении цистеина к диете, лишенной метионина, у других — при добавлении пиридоксина и фолиевой кислоты. Интересно отметить, что пиридоксинзависимость неодинакова у разных больных. Индивидуальные терапевтические дозы пиридоксина, необходимые для коррекции нарушенного обмена, могут варьировать в довольно широких пределах. Приведенные данные не исключают вероятности генетической неоднородности пиридоксинзависимых форм гомоцистинурии.

В настоящее время имеются экспериментальные доказательства, что пиридоксинзависимость может возник-



нуть не только в результате дефицита Д-Н-метилентетрагидрофолатредуктазы, восстанавливающей пиридоксаль-5-фосфат, но также в связи с нарушением сродства цистатининсинтетазы к кофактору. Kim и Rosenberg (1974) показали, что одним из механизмов пиридоксинзависимости при гомоцистинурии является изменение апофермента, ведущее к ослаблению связи между цистатининсинтетазой и пиридоксаль-5-фосфатом. Общая активность фермента при этом существенно снижается, и соответственно блокируется процесс превращения гомоцистеина в цистатинин.

Для медико-генетического консультирования семей,отягощенных гомоцистинурией, большое значение имеет возможность диагностики заболевания у плода путем определения активности энзима в культуре клеток амниотической жидкости. Выявление гетерозигот по гену гомоцистинурии производится при помощи прямого определения активности цистатининсинтетазы в культуре фибробластов кожи.

**Цистатининурия.** Цистатининурия — редкое аутосомно-рецессивное заболевание. Основным биохимическим симптомом болезни является гиперэкскреция цистатинина при нормальном или почти нормальном содержании его в крови. Так же как при гомоцистинурии, несоответствие концентрации экскретируемого вещества его содержанию в крови объясняется крайне низкой способностью почечного эпителия реабсорбировать цистатинин.

Клинические проявления болезни складываются из прогрессирующего слабоумия, часто развивающихся психотических расстройств (параноидные психозы) и соматических симптомов болезни, которые по своим проявлениям напоминают гипотиреоз. Это сходство не только внешнее. Доказано, что цистатинин тормозит образование тироксина из диодтирозина.

Цистатининурия возникает в связи с дефектом фермента серин-сульфгидразы, который катализирует процесс превращения цистатинина в цистеин. Коферментом серин-сульфгидразы, также как и цистатининсинтетазы, является пиридоксаль-5-фосфат. До недавнего времени оба фермента, участвующие в метаболизме метионина, рассматривались как самостоятельные функционально активные белки. В 1974 г. Е. В. Горяченкова с сотрудниками произвели сравнительное исследование физических



и химических свойств, а также структуры активных центров цистатинсинтетазы и серин-сульфгидразы. Для исследования были использованы очищенные препараты цистатинсинтетазы из печени крыс и серин-сульфгидразы из печени кур. Авторам удалось установить близкую функциональную гомологичность обоих ферментов. На основании результатов проведенного исследования Е. В. Горяченкова с сотрудниками пришли к выводу, что в организме животных синтез цистатинина и цистеина катализируется одним ферментом: цистатинин- $\beta$ -синтетазой-серинсульфгидразой.

**Гистидинемия.** Заболевание впервые описано в 1961 г. Генетической сущностью гистидинемии является мутация гена, контролирующего синтез фермента гистидазы. Указанный фермент участвует в процессе превращения гистидина в уроганиновую кислоту.

Основным биохимическим симптомом болезни является повышение концентрации гистидина в крови и моче. Уровень гистидина в крови в 5—10 раз превышает норму (0,96—1,4 мг%). С мочой, кроме гистидина, выводятся продукты его патологического метаболизма: имидазолпировиноградная, имидазолмолочная, имидазолуксусная кислоты. Содержание уроганиновой кислоты в моче резко снижено.

Важным диагностическим критерием гистидинемии является резкое повышение концентрации гистидина в крови и моче после нагрузки гистидином. При этом в крови одновременно повышается содержание аланина и в меньшей степени серина, глицина и треонина.

Экспресс-диагностика гистидинемии основана на определении в моче патологических дериватов гистидина, в частности имидазолпировиноградной кислоты. Для этого производят пробу мочи с хлорным железом (10% раствор). В результате реакции моча окрашивается в серо-зеленый цвет, но не сразу, как при ФКУ, а спустя 1—3 мин. Так же реагируют фенистикс и биофан-Р (индикаторы).

Содержание гистидина в крови определяется при помощи хроматографии на бумаге или другими биохимическими методами.

Фермент гистидаза содержится в печени и в роговом слое кожи. Определение его активности производится в клетках кожи. Нагрузочные методы не пригодны для диагностики гетерозиготности по гену гистидинемии. По



активности гистидазы устанавливают генотип по гену гистидинемии.

Гистидинемия, как и большинство других врожденных дефектов метаболизма, наследуется аутосомно-рецессивным путем.

Клинические проявления болезни становятся очевидными к 3—5-му месяцу жизни ребенка. На первый план выступают нарушения психического развития, которые развиваются исподволь и медленно прогрессируют. Однако слабоумие развивается не у всех детей с гистидинемией, а примерно у половины. Оно редко достигает выраженной или глубокой степени. Чаше наблюдается умеренная или легкая умственная отсталость.

Наиболее постоянным симптомом гистидинемии является нарушение речевого развития. Речевые расстройства наблюдаются одинаково часто у слабоумных и интеллектуально полноценных детей с гистидинемией. Поэтому больных с гистидинемией легче выявить среди детей с патологией речи, чем среди умственно отсталых.

У больных с интеллектуальными расстройствами в 10% случаев наблюдаются эпилептические припадки. Неврологические симптомы болезни свидетельствуют о поражении мозжечка (атаксия). Часто на рентгенограммах черепа обнаруживают гидроцефалию.

Дети с гистидинемией нередко отстают от сверстников по росту и массе. У них обычно имеются дефект пигментации и различные костные деформации. Как правило, наблюдается преждевременное половое созревание.

Лечение производится при помощи диеты, лишенной гистидина. Результаты диетической терапии весьма обнадеживающие. Трудности ее проведения определяются тем, что гистидин является крайне необходимой для организма ребенка аминокислотой.

Гистидинемия генетически неоднородна. Thalhammer (1973) проанализировал 43 семьи, в которых имелось 58 больных гистидинемией. Автор обнаружил, что в одной и той же семье часто наряду с клинически выраженными встречаются бессимптомные формы болезни. Детальный анализ 14 семей, в которых заболевание было выявлено не менее чем у двух sibсов, показал, что в 11 из них имеются как клинически выраженные, так и бессимптомные случаи гистидинемии, в одной семье у всех гомозигот была обнаружена тяжелая форма гистидинемии, в двух других при выраженных биохимических



симптомах болезни у всех больных отсутствовала клиническая симптоматика. На основании проведенного исследования автор предположил, что существует по меньшей мере два генетических варианта гистидинемии, обусловленных аллельными генами.

Лейциноз — болезнь кленового сиропа. Лейциноз впервые описали Menkes с соавт. ■ 1954 г. Болезнью кленового сиропа лейциноз называют в связи с характерным сладковатым запахом мочи у больных, напоминающий запах кленового сиропа или карамели.

Биохимической сущностью болезни является нарушение окислительного декарбоксилирования трех аминокислот: лейцина, изолейцина и валина. Этапы окислительного декарбоксилирования контролируются большим числом ферментов (декарбоксилаз), полипептидов и кофакторов. Сам факт полиферментного превращения кетокислот свидетельствует о вероятной гетерогенности болезни кленового сиропа.

Биохимическими симптомами болезни являются: 1) резкое повышение содержания ■ крови лейцина, изолейцина, валина; 2) гиперэкскреция этих аминокислот и кетокислот с разветвленной боковой цепью ( $\alpha$ -кетоизокaproновой,  $\alpha$ -кетоизовалериановой,  $\alpha$ -кето- $\beta$ -метилвалериановой).

Диагностика лейциноза основана главным образом на определении содержания в крови лейцина, изолейцина и валина. Заболевание может быть выявлено при помощи пробы мочи с хлорным железом, но реакция недостаточно специфична. В одних случаях моча окрашивается в черно-голубой цвет, ■ других — в коричнево-зеленый. Дело в том, что каждая из кетокислот дает с хлорным железом свою окраску:  $\alpha$ -кетоизокaproновая — желтую,  $\alpha$ -кетоизовалериановая — голубую,  $\alpha$ -кето- $\beta$ -метилвалериановая — сине-зеленую. С 2,4-динитрофенилгидразином моча больных лейцинозом дает желтый преципитат.

Болезнь кленового сиропа наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Существует несколько клинических форм болезни.

1. *Классическая* форма лейциноза характеризуется очень ранним проявлением (3—5-й день жизни ребенка), быстрым нарастанием тяжелого поражения центральной нервной системы и ранним летальным исходом. Ребенок отказывается от еды, нарушается акт сосания, появляются



ся рвота, судороги, перемежающиеся изменения мышечного тонуса, нарушение сознания. При классической острой форме болезни кленового сиропа большинство детей умирают ■ первые недели ■ месяцы жизни.

2. *Поздняя интермиттирующая* форма лейциноза протекает ■ виде преходящих кризов, во время которых развиваются гипертермия, беспокойство, судороги, мышечная гипертония. В некоторых случаях такие кризы заканчиваются летально.

3. *Энцефалопатическая* форма характеризуется хроническим течением, постепенным нарастанием слабоумия ■ эпилептическими припадками.

4. *Тиаминзависимая* форма выявлена при попытках лечения лейциноза витамином В<sub>1</sub> — кофактором декарбоксилазы кетокислот. При этой форме болезни также отмечаются хроническое течение, глубокое слабоумие и часто судорожные пароксизмы. При лечении большими дозами тиамина наблюдается резкое снижение уровня лейцина, изолейцина и валина ■ крови (Scriver e. a., 1971).

5. *Бессимптомная* форма болезни кленового сиропа характеризуется выраженным специфическим запахом мочи. Кроме легкой мышечной гипотонии, никаких симптомов болезни выявить не удастся. Психическое развитие детей не страдает. При биохимических исследованиях в крови ■ моче обнаруживают повышенное содержание лейцина, изолейцина и валина, а также соответствующих кетокислот с разветвленной цепью.

Кроме поражения нервно-психической сферы, при болезни кленового сиропа имеются изменения со стороны внутренних органов. Наиболее частым соматическим проявлением лейциноза является гепатомегалия. По внешнему виду больные напоминают детей ФКУ, так как у них часто имеется дефект пигментации и экзематозное поражение кожи.

Патоморфологические изменения при болезни кленового сиропа специфичны. Со стороны нервной системы имеют место отек мозга, недостаточная дифференцировка серого ■ белого вещества. Больше страдает белое вещество мозга. В нем резко уменьшено количество миелина. Кроме того, почти постоянно находят астроцитоз, олигодендроглиальные опухоли, кистозное перерождение. Гистохимическое исследование показывает снижение во всех тканях количества общих липидов. Изменено



и их соотношение: отсутствуют цереброзиды ■ сульфатиды при увеличенном содержании церамидов.

Биохимический патогенез связывают с токсическим действием на центральную нервную систему избытка лейцина, изолейцина и кетокислот. Доказано, что каждая из аминокислот, накапливающаяся ■ избытке в крови и моче, ответственна за определенную часть клинической симптоматики. Нагрузка лейцином сопровождается обострением неврологических симптомов и утяжелением общего психического состояния больных, нагрузка изолейцином вызывает усиление запаха мочи.

Различные клинические формы лейциноза представляют собой генетические варианты болезни. Бессимптомная форма БКС обусловлена аллельным геном, продуцирующим фермент с остаточной энзимной активностью. Генетическим вариантом является ■ интермиттирующая форма, при которой блок процесса окислительного декарбоксилирования кетокислот возникает периодически.

Тиаминзависимая форма БКС связана, по-видимому, с мутацией ■ другом локусе и является генокопией лейциноза, обусловленного дефектом декарбоксилаз.

Существование различных генетических ■ биохимических форм БКС свидетельствует о возможности одновременного нахождения в популяции различных генотипов по лейцинозу. Большинство больных, очевидно, является сложными гетерозиготами по мутантным генам, что в свою очередь обуславливает широкий клинический ■ биохимический полиморфизм болезни.

Лейциноз относится ■ курабельным энзимопатиям. Лечение его эффективно только при условии, что терапия начата вскоре после рождения ребенка. Диетическое лечение — единственный возможный способ коррекции метаболических нарушений, развивающихся при лейцинозе. Для диетотерапии применяют аминокислотную микстуру, из которой почти полностью удалены лейцин, изолейцин и валин.

Гиперурикемия — болезнь Леша — Нихана. В основе гиперурикемии лежит мутация гена, контролирующего синтез фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы (ГГФРТ), катализирующего процесс превращения гипоксантина ■ гуанина в их рибонуклеотиды.

В норме пурины могут синтезироваться из фосфорибозилпирофосфата или из катаболизированных пури-



нов путем их повторного использования. ГГФРТ участвует во втором пути синтеза.

Существуют три нормальные формы ГГФРТ, обязанные своим происхождением посттрансляционной модификации. Но этим варибельность ГГФРТ не ограничивается. Известно значительное число мутантных форм фермента.

Установлено, что ген, контролирующий синтез ГГФРТ, локализован в X-хромосоме. Заболевание наследуется рецессивным сцепленным с полом путем и проявляется исключительно у мальчиков. Матери больных являются скрытыми носительницами аномального гена. Проявление гена гиперурикемии в гемизиготном состоянии предусматривает возможность выявления свежих мутаций. Поэтому больных можно расценивать как сегрегантов только в том случае, если доказано, что их матери являются гетерозиготными носительницами аномального гена.

Проявление болезни только у лиц мужского пола значительно облегчает профилактику рождения детей с этим тяжелым наследственным заболеванием. Все беременности у женщин, заведомых гетерозигот по гену гиперурикемии, следует проводить под контролем внутриутробного определения пола плода с прерыванием беременности, если плод оказывается мальчиком.

Болезнь Леша — Нихана чрезвычайно интересна в генетическом, биохимическом и клиническом отношении.

ГГФРТ содержится в эритроцитах, в фибробластах кожи, в клетках волосяных фолликулов и легкодоступна для исследования. Помимо дефекта ГГФРТ, при болезни Леша — Нихана имеет место гиперактивность фермента аденозин-фосфорибозил-трансферазы (АФРТ). Изучение активности ГГФРТ у разных больных с гиперурикемией показало, что существуют как типичные, так и атипичные формы болезни, характеризующиеся неполным ферментным блоком. Остаточная активность энзима при атипичных вариантах болезни варьирует от 0,06 до 7,0 мкМ/мг белка в час, что свидетельствует о широком генетическом полиморфизме гиперурикемии (Kelley, Meade, 1971).

Основными биохимическими симптомами болезни Леша — Нихана является повышенное в 10 и более раз против нормы содержание мочевой кислоты в моче и крови при нормальном содержании ее в ликворе.

Интерес  
тативной за  
урикемии и  
сти АФРТ  
таты иссле  
сов (табл. 1)

Результаты би

Сибсы	Ам мк
	ГГФ

Сябс I 0,00

Сябс II 0,00

Примечан

Диагности  
определении с  
ви. Для выявл  
ниц пробандов  
ГГФРТ в фибр  
луковиц. Перв  
чувствителен.  
проверки сомн  
активности фер  
ует также мето  
ства гиперурике  
ва фибробласто  
Клиническая  
теризуется тяже  
системы. Наряду  
больных наблю  
Наиболее постоя  
дение, гиперакти  
несению самому  
ние пальцев, губ,  
более глубоким  
выражены психот  
вых идей. При б



Интересно отметить, что степень снижения ферментативной активности ГГФРТ не влияет на высоту гиперурикемии ■ гиперурикурии, а также на уровень активности АФРТ. Этот факт убедительно иллюстрирует результаты исследования Rosenberg с соавт. (1968) у 2 сибсов (табл. 13).

Таблица 13

Результаты биохимического исследования сибсов с гиперурикемией (по Rosenberg e. a., 1968)

Сибсы	Активность энзима, мкМ/мг белка в час		Содержание мочевой кислоты, мг%		
	ГГФРТ	АФРТ	в крови	в моче	в СМЖ
Сибс I	0,005	21,6	91,0	350,0	2,9
Сибс II	0,005	44,5	186,0	105,0	3,0

Примечание. СМЖ — спинномозговая жидкость.

Диагностика болезни Леша — Нихана основана на определении содержания мочевой кислоты в моче и крови. Для выявления гетерозигот среди женщин, родственниц пробандов, пользуются определением активности ГГФРТ в фибробластах кожи или в клетках волосяных луковиц. Первый метод более трудоемок, но и более чувствителен. Им пользуются главным образом для проверки сомнительных результатов при исследовании активности фермента в волосяных фолликулах. Существует также метод определения гетерозиготного носительства гиперурикемии, основанный на эффективности посева фибробластов кожи на среде с 8-азагуанином.

Клиническая картина болезни Леша — Нихана характеризуется тяжелым поражением центральной нервной системы. Наряду со слабоумием, чаще всего глубоким, у больных наблюдаются и другие расстройства психики. Наиболее постоянными из них являются резкое возбуждение, гиперактивность, склонность к аутоагрессии, нанесению самому себе непоправимых увечий (обкусывание пальцев, губ, языка и т. д.). У некоторых больных с менее глубоким интеллектуальным дефектом отчетливо выражены психотические расстройства в виде навязчивых идей. При биохимическом исследовании у них об-



наружена гиперактивность фермента допамин- $\beta$ -гидроксилазы. В то же время у больных без психотических симптомов нарушения адренергических функций не выявлено (Rockson e. a., 1974).

Тяжелое, массивное поражение центральной нервной системы при гиперурикемии проявляется не только расстройствами психики, но и двигательными нарушениями пирамидного и экстрапирамидного характера (спастические параличи, хореоатетоз). Соматическое состояние больных включает различные симптомы. Одним из них является макроцитарная мегалобластическая анемия. Часто обнаруживают нарушения функции почек и подагрические изменения суставов. У детей старшего возраста развивается тубулоинтерстициальная нефропатия и почечнокаменная болезнь. Больные обычно гибнут от почечной недостаточности.

При раннем выявлении болезни Леша — Нихана можно ожидать хорошего терапевтического эффекта от применения препарата аллопуринола. Диета с низким содержанием пуринов дает менее выраженный эффект.

### **Врожденные нарушения метаболизма углеводов**

Галактоземия. Первые сообщения о больных галактоземией относятся к 1908 г. Позже был установлен наследственный характер заболевания. Но только в 1956 г. был открыт первичный биохимический дефект.

Исследования последних лет показали значительную вариабельность распространения галактоземии в населении разных стран (см. табл. 11). Наследуется галактоземия по аутосомно-рецессивному типу.

Первичным биохимическим дефектом является дефицит фермента галактозо-1-фосфат-уридил-трансферазы (Г-1-ФУТФ), катализирующего второй этап превращения галактозы. В результате блока процесса превращения галактозо-1-фосфата это токсическое вещество накапливается в крови и тканях больных вместе с галактозой. Параллельно возникает дефицит продукта превращения галактозо-1-фосфата — уридил-дифосфогалактозы.

Наиболее достоверными диагностическими методами для выявления галактоземии являются: определение уровня галактозы в крови при помощи хроматографии на



бумаге, нагрузка галактозой ■ дозе 1,75 г на 1 кг массы с последующим изучением скорости исчезновения галактозы из крови, прямое определение активности Г-1-ФУТФ в эритроцитах.

В качестве скринирующих тестов можно использовать пробу мочи с метиленовым синим (в моче, содержащей избыточное количество галактозы, наблюдается медленное исчезновение окраски) и тест восстановления метгемоглобина.

Для диагностики гетерозиготности по гену галактоземии используют метод прямого определения активности Г-1-ФУТФ в эритроцитах.

В настоящее время известно, что наряду с классическим вариантом галактоземии существуют другие генетические формы болезни. Их по меньшей мере две: 1) вариант Дьюарта с 50% активностью фермента у гомозигот; 2) галактоземия, обусловленная нестабильным ферментом. Таким образом, заболевание может иметь три генетические формы.

В связи с сильным распространением балансированно-полиморфного гена Дьюарта в популяциях, выявление гетерозигот по гену классической галактоземии существенно затруднено, ибо гомозиготы по вариантному гену имеют такую же активность фермента, как классические гетерозиготы. Частота гена Дьюарта чуть не ■ 10 раз выше, чем гена классической галактоземии (0,055 и 0,0063 соответственно) согласно данным Beutler (1973). Следовательно, и частота гетерозигот по гену Дьюарта во много раз выше, чем по гену классической галактоземии. Из всего сказанного можно сделать вывод, что определение активности Г-1-ФУТФ в эритроцитах с целью выявления гетерозигот целесообразно производить только в семьях с установленным генетическим вариантом болезни у пробанда. При интерпретации результатов исследования важно помнить, что в редких случаях у гетерозигот по гену классической галактоземии могут наблюдаться незначительные клинические проявления болезни (Kelly e. a., 1968).

Первые симптомы заболевания чаще всего возникают вскоре после рождения ребенка и манифестируют диспепсическими явлениями. У больного появляется рвота, резко падает масса тела, развивается желтуха с увеличением содержания в крови прямого билирубина, нарастает гепатомегалия, возникает цирроз печени, асцит. Од-



новременно увеличивается и селезенка. При тяжелой форме заболевания ребенок гибнет в первые недели или месяцы жизни. При более легком течении галактоземии летального исхода не наступает. У ребенка постепенно развиваются слабоумие и катаракта. Галактоземия может протекать и бессимптомно. Такие больные выявляются в пораженных семьях случайно. При дьюартовском варианте болезни клинические симптомы выражены в легкой степени.

Патологоанатомическая картина галактоземии характеризуется жировой дистрофией печени с явлениями околодольчатого некроза и цирроза, а также отеком мозга и вздутием ядер олигодендроглии.

Лечение эффективно только при назначении его с первых дней жизни. При более позднем переводе ребенка на специальную диету полностью предотвратить симптомы болезни не всегда удается. Считают, что при отсутствии лечения к 5-й неделе жизни развиваются необратимые изменения в печени, мозге и глазах.

Для лечения галактоземии применяют диету с полным исключением из рациона галактозы, казеиновую диету и ряд ферментных диет. При алиментарной коррекции нарушений обмена галактозы рекомендуют исключить из пищи молочные продукты, а для детей старшего возраста — также колбасные и кондитерские изделия. В рацион вводят продукты, заменяющие молоко (соевое или миндальное молоко), растительные жиры, мясо, рыбу, макаронные изделия, овощи (кроме бобовых), фрукты.

Из медикаментозных средств рекомендуются прогестерон или тестостерон. Терапевтический эффект этих препаратов объясняется их специфическим активизирующим действием на фермент, катализирующий побочный путь превращения галактозы, — уридилтрансферазу-галактозо-пирофосфорилазу. Благодаря естественной активизации указанного энзима процесс спонтанно стабилизируется с возрастом.

Галактоземия может возникнуть как симптом при блоке первого этапа превращения галактозы, обусловленном дефицитом фермента галактокиназы. Клинические проявления в этих случаях ограничиваются развитием катаракты.

Наследственная непереносимость фруктозы. Наследственная непереносимость фруктозы —

заболевание з  
мня. Первичн  
углеводной эн  
фруктозо-1-ф  
этап превраще  
лизирован в пече  
щепления фрук  
фруктоза и фрук  
личена концент

Диагноз насл  
устанавливается  
фруктозы, гипог  
крови фруктозы  
исследования акт  
в пунктате печени

Заболевание н

типу.

Клинические п  
с приемом пищи, с  
тозы. В тяжелых с  
ро развиваются р  
минурия, аминаци  
ва кровообращени  
ляются судороги. Н  
исход при явления  
точности.

При хроническо  
боумие, задержка  
печеночная недоста

Лечение осущес  
фруктозы.

Врожденные наруш

мукополисахаридов

(лизосомные болез

Врожденные дефек

лидов обусловлены

ных в процессах кл

липидов, сфинголипи

В результате нар

они постепенно нака

исходит второе назв



заболевание значительно более редкое, чем галактоземия. Первичным биохимическим дефектом при данной углеводной энзимопатии является дефицит фермента фруктозо-1-фосфат-альдолазы, катализирующей второй этап превращения фруктозы. Дефектный фермент локализован в печени. В связи с нарушением процесса расщепления фруктозо-1-фосфата в крови накапливается фруктоза и фруктозо-1-фосфат, в моче также резко увеличена концентрация фруктозы.

Диагноз наследственной непереносимости фруктозы устанавливается на основании обнаружения в моче фруктозы, гипогликемии, повышенного содержания в крови фруктозы и фруктозо-1-фосфата, а также путем исследования активности фруктозо-1-фосфат-альдолазы в пунктате печени.

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Клинические проявления болезни возникают в связи с приемом пищи, содержащей большие количества фруктозы. В тяжелых случаях болезни течение острое. Быстро развиваются рвота, желтуха, гепатомегалия, альбинурия, аминацидурия, кахексия, тяжелые расстройства кровообращения. Постоянным симптомом болезни являются судороги. На высоте криза возможен летальный исход при явлениях общей сердечно-сосудистой недостаточности.

При хроническом течении болезни развиваются слабость, задержка физического развития, хроническая печеночная недостаточность.

Лечение осуществляется с помощью диеты, лишенной фруктозы.

### **Врожденные нарушения метаболизма мукополисахаридов и липидов (лизосомные болезни накопления)**

Врожденные дефекты обмена мукополисахаридов и липидов обусловлены дефицитом ферментов, локализованных в лизосомах клеток разных тканей, которые участвуют в процессах деградации мукополисахаридов, муколипидов, сфинголипидов.

В результате нарушения катаболизма этих веществ они постепенно накапливаются в клетках. Отсюда происходит второе название мукополисахаридозов и липидо-



зов — лизосомные болезни накопления. Параллельно накоплению кислых мукополисахаридов и липидов в тканях прогрессивно нарастают дегенеративные изменения.

## Мукополисахаридозы

Мукополисахаридозы (МПС) представляют гетерогенную группу наследственных болезней, обусловленных нарушением деградации кислых мукополисахаридов. В результате нарушения процессов катаболизма кислые мукополисахариды накапливаются в клетках печени, селезенки, почек, ■ костной ткани и ■ центральной нервной системе. Первичным биохимическим дефектом является отсутствие или резкий дефицит соответствующих лизосомальных ферментов (табл. 14).

Таблица 14  
Биохимическая характеристика мукополисахаридозов

Тип МПС	Дефектный фермент	Экскретируемые вещества
Тип I, синдром Гурлер	$\alpha$ -L-гиалуронидаза ( $\alpha$ -L-идуронидаза)	Гепаритинсульфат, хондроитинсульфат В
Тип II, синдром Хантер	Сульфоглиалуронат-сульфатаза	То же
Тип IIIA, синдром Сан-филиппо А	Гепарансульфат-N-сульфатаза	Гепаритинсульфат
Тип IIIB, синдром Сан-филиппо В	N-ацетил- $\alpha$ -глюкозаминидаза	То же
Тип IV, синдром Моркио	Хондроитинсульфат-N-ацетил-гексозамин-сульфат-сульфатаза	Кератинсульфат, хондроитинсульфат В
Тип V, синдром Шейе	$\alpha$ -L-гиалуронидаза	Хондроитинсульфат В
Тип VI, синдром Марото — Лами	Арилсульфатаза В	То же
Тип VII, синдром Мак-кьюсика	$\beta$ -D-глюкуронидаза	Гепаритинсульфат

Еще недавно все мукополисахаридозы объединялись под одним клиническим термином «гаргоилизм». В настоящее время, когда известно 7 различных биохимических форм МПС, термин «гаргоилизм» не утратил свое-

го значения для этой группы. Мукополисахаридозы — это группа врожденных болезней, которые обнаруживаются в раннем возрасте, обычно в течение первого года жизни. При мукополисахаридозе поражаются печень, почки, кости, селезенка, центральная нервная система. Ребенок постепенно утрачивает способность к передвижению. Характерный внешний вид ребенка следующий: крупный, с нависающим лбом, широким носом с вывернутыми концами (бы). Фигура уродливая, ноги короткие, расставленные на глаз, дистрофические кисти и стопы. Частым симптомом является обычно заметно отстающее развитие. На рентгенограммах видна диффузная деминерализация костей, истончение периферических костей, нарастающее изменение размеров периферических костей. Обнаруживаются деформации (крыльевидные) позвонков, деформация бедер. Почечная недостаточность. При пальпации обнаруживается резко увеличенная селезенка. Со стороны центральной нервной системы прогрессирующее слабоумие, которое может варьировать от легкой до тяжелой степени.



го значения для клинической диагностики заболеваний этой группы.

Мукополисахаридозы очень редко проявляются при рождении ребенка. Болезнь развивается исподволь, постепенно прогрессируя. Первые клинические симптомы обнаруживаются чаще всего в конце первого — начале второго года жизни.

При мукополисахаридозах поражаются печень, селезенка, почки, кости, мозг. Родители в первую очередь обращают внимание на изменение внешнего облика ребенка. Грубеют черты лица, изменяется фигура, нарушается подвижность суставов. Лицо больных приобретает характерные для гаргоилизма черты. Поражение центральной нервной системы нарастает довольно быстро. Ребенок постепенно утрачивает навыки и речь.

Характерный внешний вид больных можно описать следующим образом: крупный круглый или бугристый череп с нависающим лбом, грубые черты лица (большой широкий нос с вывернутыми вверх ноздрями, толстые губы). Фигура уродлива. Короткая шея, укороченные руки и ноги, короткая расширенная книзу грудная клетка, видимые на глаз дизостозы на длинных трубчатых костях, широкие кисти и стопы с короткими толстыми пальцами. Частым симптомом является поясничный кифоз. Дети обычно заметно отстают в росте.

На рентгенограммах в ранней стадии МПС отмечают диффузную деминерализацию скелета, особенно трубчатых костей, истончение кортикального слоя кости и легкие периостальные наслоения. Во второй фазе болезни нарастает размер периостальных наслоений, диафизы остаются короткими, метафизы деформируются и утолщаются. Обнаруживается гипоплазия фаланг, подвздошных костей (крыльев), нередко появляется вальгусная деформация бедер. Почти постоянно выявляются клиновидные деформации позвонков в нижнегрудном или верхнепоясничном отделе.

При пальпации органов брюшной полости обнаруживаются резко увеличенная плотная печень и увеличенная селезенка. Гепатоспленомегалия — обязательный симптом МПС.

Со стороны центральной нервной системы отмечается прогрессирующее слабоумие. Степень интеллектуального дефекта может варьировать у разных больных. Нередко слабоумие при гаргоилизме осложняется тяжелыми рас-



стройствами поведения по органическому типу с двигательной расторможенностью ■ импульсивностью. У некоторых больных выражены агрессивные тенденции.

Кроме поражения костной и центральной нервной систем, дегенеративных изменений в печени, селезенке, почках и других органах, при МПС могут иметь место глухота и помутнение роговицы.

Клинические проявления разных типов МПС могут различаться по характеру и выраженности костных деформаций ■ по тяжести поражения центральной нервной системы. Характерный внешний вид больных, благодаря которому заболевание названо гаргоилизмом, наблюдается при всех типах, кроме типа IV. При синдромах Сан-филиппо и МПС VII поражение скелета выражено в меньшей степени, чем при остальных заболеваниях. При синдроме Моркио слабоумие наблюдается не более чем у 30% больных. Оно не является обязательным симптомом болезни и при МПС VI (Марото — Лами). При синдроме Шейе деменция никогда не достигает глубокой степени. Помутнение роговицы может встречаться при всех типах МПС, кроме типа II (синдром Хантер), а прогрессирующая тугоухость наблюдается только при синдроме Хантер. Патология аорты может быть обнаружена при IV и V типах МПС. При VII типе в гранулоцитах периферической крови выявляется обильная зернистость Альдера.

Основным биохимическим симптомом МПС является гиперэкскреция гликозамингликанов — сложных молекул, содержащих кислые мукополисахариды. Экспресс-диагностика мукополисахаридозов основана на качественном выявлении их ■ моче. Наиболее простым качественным диагностическим тестом является проба мочи с катионовым красителем: о-толуидиновым синим, который дает с кислыми мукополисахаридами метакроматический эффект. Кроме этого теста, можно использовать реакцию с бромидом цетилтриметиламмония или с цетилпиридинхлоридом.

Идентификация кислых мукополисахаридов производится при помощи тонкослойной хроматографии или электрофореза.

Дефектными ферментами при МПС, как показано в табл. 14, являются глюкозидазы или сульфатазы, необходимые для катаболизма дерматансульфата или гепа-



рансульфата. Каждый из указанных ферментов, будучи добавлен извне к соответствующей культуре дефектных фибробластов, восстанавливает нарушенный катаболизм, т. е. корригирует нарушенную функцию лизосомных ферментов.

В норме кислые мукополисахариды содержатся в моче в незначительных количествах. Из них 80% составляет хондроитинсульфат А и по 10% гепаритинсульфат и хондроитинсульфат В. При разных типах МПС не только повышается общая экскреция гликозамингликанов, но изменяется их соотношение. Например, при классическом синдроме Гурлер в моче содержится 80% хондроитинсульфата В и 20% гепаритинсульфата. При добавлении 10—20% алкоголя хондроитинсульфат В выпадает в осадок в виде кальциевой соли.

При синдроме Хантер в моче содержится 55% осаждаемого алкоголем хондроитинсульфата В и 45% гепаритинсульфата.

Кислые мукополисахариды при МПС можно определять и в тканях организма. В норме фибробласты человека содержат 0,6 мг/г кислых мукополисахаридов, 68% из них составляет гиалуроновая кислота и по 16% — гепаритинсульфат и хондроитинсульфат. При МПС общее количество кислых мукополисахаридов в фибробластах резко возрастает.

В последние годы выявлен ряд новых МПС: ювенильный, характеризующийся быстрым нарастанием патологического процесса, ранним появлением эпилептических припадков и довольно скоро наступающим летальным исходом; медленно текущий без поражения — взрослый МПС; атипичная взрослая форма и другие клинически атипичные МПС центральной нервной системы. Выделены также новые биохимические типы: хондроитин-4-сульфатурия, дихондроитин-6-сульфатурия.

Имеются доказательства генетического полиморфизма отдельных форм. В этом отношении наиболее показателен синдром Гурлер. Установлено, что в локусе  $\alpha$ -L-гиалуронидазы возможно значительное число аллельных мутаций. Так, синдромы Гурлер и Шейе, рассматривавшиеся раньше как самостоятельные заболевания, являются аллельными формами. Выявление первичных биохимических дефектов при некоторых атипичных МПС показало, что они также обусловлены дефектом  $\alpha$ -L-гиалуронидазы.



Полилокусность единого в клиническом отношении синдрома Санфилиппо не вызывает сомнений. Каждая из его биохимических форм, А и В, обусловлена дефицитом самостоятельного фермента.

Наиболее частой формой МПС, составляющей не менее  $\frac{1}{3}$  всех случаев, является синдром Хантер, обусловленный рецессивной локализованной в X-хромосоме мутацией. Этот синдром нередко выявляется в связи со свежими мутациями.

Определение активности лизосомных ферментов в культуре фибробластов кожи, лейкоцитах, лимфоцитах используют для диагностики МПС и выявления гетерозиготных носителей. Для пренатальной диагностики активность лизосомных ферментов определяют в амниотической жидкости.

Наиболее простым методом выявления гетерозигот по генам МПС является окраска метакроматическими красителями (о-толуидиновый синий, алцановый синий) фибробластов кожи, лимфоцитов периферической крови, мочи, нанесенной на белую фильтровальную бумагу. При окраске катионовыми красителями у гетерозигот может быть, так же как и у гомозигот, выявлен метакроматический эффект. Для уточнения генотипа определяют активность соответствующего фермента в культуре фибробластов кожи.

Еще совсем недавно мукополисахаридозы считались неизлечимым страданием. В последние годы появились обнадеживающие сообщения об успешном лечении этих больных. Для лечения используют плазму или взвесь лейкоцитов от здоровых людей. Лечение заключается в массивных вливаниях плазмы или лейкоцитарной взвеси. Гемотрансфузионная терапия при МПС рассматривается как заместительная терапия, корригирующая нарушенный метаболизм. Имеются сообщения о положительных результатах лечения детей с разными формами МПС. Согласно данным Blehova с соавт. (1973), Segni с соавт. (1975), в процессе проведения терапии наблюдается обратное развитие симптомов болезни. Уменьшаются и даже совсем исчезают дизостозы, увеличивается объем движений в суставах, улучшается психическое состояние детей, сокращаются размеры печени и селезенки, постепенно нормализуются биохимические показатели крови и мочи. Значение этих сообщений нельзя переоценить.

Согласно существующим представлениям, липидозы делят на две группы: наследственные и приобретенные. Мукополилиподозы — это группа наследственных заболеваний, обусловленных дефицитом одного из ферментов, участвующих в метаболизме липидов. Из наследственных липидозов наиболее распространены мукополилиподозы. Из приобретенных включений. Оба заболевания характеризуются поражением центральной нервной системы и клиническим проявлением, отличным от МПС при мукополилиподозе. Для выявления болезни можно обнаружить в моче, так как патологическое вещество выделяется в моче. С самого раннего возраста у больных мукополилиподозом наблюдается микроцефалия, отмечается обесцвечивание скелета, не отличающегося от нормальных доз. Почти во всех случаях наблюдаются короткие кисти и стопы. Аналогична и рентгенологическая картина. Заболевание прогрессирует. Больные обычно гибнут в раннем возрасте. При мукополилиподозах в моче обнаруживаются биохимические изменения (показатели ферментов). При избыточном содержании этих ферментов в моче наблюдается гиперлипидемия. Попытка диагностики мукополилиподозов (табл. 1) — при избыточном содержании этих ферментов в моче. При внутриутробном развитии всех липидозов в амниотической жидкости обнаруживаются все липидозы. При морфологических изменениях включений.



## Липидозы

Согласно существующей классификации, липидозы делят на две группы: муколипидозы ■ сфинголипидозы.

**Муколипидозы.** К муколипидозам относят генерализованный ганглиозидоз двух типов, фукозидоз, маннозидоз, болезнь Фарбера, а также три типа собственно муколипидозов. Из последних наиболее изучены тип I — полидистрофия псевдогурлер и тип II — болезнь клеточных включений. Оба заболевания сопровождаются поражением центральной нервной системы и по своим клиническим проявлениям напоминают гаргоилизм. В отличие от МПС при муколипидозах клинические проявления болезни можно обнаружить уже при рождении ребенка, так как патологический процесс развивается внутриутробно. С самого раннего возраста дети отстают от сверстников в физическом и психическом развитии. Часто наблюдается микроцефалия. При некоторых формах отмечается обесцвечивание и ломкость волос. Изменения скелета не отличаются от таковых при мукополисахаридозах. Почти во всех случаях имеются кифоз, утолщенные короткие кисти ■ стопы, множественные дизостозы. Аналогична и рентгенологическая картина болезни.

Заболевание прогрессирует в постнатальном периоде. Больные обычно глубоко слабоумны.

При муколипидозах в моче отсутствуют кислые гликозамингликаны. Биохимические исследования культуры фибробластов кожи при муколипидозе II (болезни клеточных включений) показали снижение активности шести лизосомальных ферментов: арилсульфатазы А и В, гексозаминидазы А и В,  $\alpha$ -фукозидазы ■  $\beta$ -галактозидазы — при избыточном содержании ■ повышенной активности этих же ферментов в среде, на которой выращивали культуру. Попытка добавления ферментов к культуре выявила неспособность клеток включать ферменты.

Первичный биохимический дефект установлен не для всех муколипидозов (табл. 15). Предполагают, что при муколипидозе II (болезни клеточных включений) дефектным ферментом является трансфераза сиаловых кислот. При внутриутробной диагностике муколипидоза II в амниотической жидкости определяется повышенное содержание всех лизосомных ферментов. Патогномоничными морфологическими изменениями для болезни клеточных включений являются включения из осмиофиль-



Биохимическая характеристика муколипидозов

Таблица 15

Заболевание	Дефектный фермент	Кумулирующиеся вещества
Gm <sub>1</sub> -Ганглиозидоз I	$\beta$ -Галактозидаза (А, В, С)	Gm <sub>1</sub> -Ганглиозиды, церамидтетрагексозиды
Gm <sub>1</sub> -Ганглиозидоз II	$\beta$ -Галактозидаза (В и С)	Gm <sub>1</sub> -Ганглиозиды, кератансульфаты
Фукозидоз	$\alpha$ -Фукозидаза	Церамидоолиготексозиды
Маннозидоз	$\alpha$ -Маннозидаза	Маннозосодержащий гликолипид
Ювенильный сульфатидоз Аустина	Арилсульфатаза (А, В, С)	Сульфатированные кислые мукополисахариды
Муколипидоз I (полидистрофия псевдогурлер)	Неизвестен	Муко- ■ гликолипиды
Муколипидоз II (болезнь клеточных включений)	Трансфераза сиаловых кислот	То же
Муколипидоз III	Неизвестен	Неизвестен

ной субстанции в клетках печени, определяемые при помощи электронной микроскопии.

Все муколипидозы наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

**Сфинголипидозы.** Сфинголипидозы — редкие, но чрезвычайно тяжелые заболевания, характеризующиеся быстро прогрессирующим поражением центральной нервной системы и ранним летальным исходом. К этой группе относятся болезнь Тея — Сакса и ее варианты, болезнь Ниманна — Пика, Гоше, Краббе, Фабри, Рефсума и некоторые другие. Все сфинголипидозы наследуются аутосомно-рецессивным путем, кроме болезни Фабри, которая обусловлена рецессивной мутацией, локализованной в X-хромосоме.

Клинические проявления сфинголипидозов хорошо изучены. Все заболевания этой группы представляют собой текущие дегенеративные процессы, поражающие не только центральную нервную систему, но и ряд других органов. Дефектными ферментами при сфинголипи-



дозах являются энзимы, участвующие в обмене глюкопротеинов или глюкозосфинголипидов.

Диагностика гомо- и гетерозигот по генам сфинголипидозов основана на определении активности соответствующих энзимов в сыворотке крови, в лейкоцитах, культуре фибробластов кожи, при болезнях Тея — Сакса и Фабри — также и в слезах. Антенатальная диагностика сфинголипидозов, кроме болезни Краббе, производится путем определения содержания соответствующих энзимов и их активности в амниотической жидкости.

### **Врожденные дефекты метаболизма и психозы**

Связь врожденных дефектов обмена аминокислот и психозов издавна привлекает внимание исследователей. Особенно демонстративна в этом отношении история фенилкетонурии. Еще на ранних этапах изучения ФКУ были обнаружены два факта, свидетельствующие о возможной связи нарушений метаболизма при ФКУ с психозами. С одной стороны, психозы шизофренического круга наблюдались у части больных, с другой стороны, отмечали накопление больных психозами и главным образом шизофренией среди родственников пробандов. Если психотические симптомы у больных пытались непосредственно связать с первичными и вторичными биохимическими нарушениями, развивающимися при ФКУ, то повышенную заболеваемость среди их родственников объясняли по-разному. Одни исследователи предполагали, что психозы в этих семьях являются клиническим выражением гетерозиготного носительства гена ФКУ, другие считали, что ген ФКУ повышает выявляемость шизофрении. В то же время многочисленные экспериментальные исследования отрицали наличие заметных отклонений в обмене фенилаланина у скрытых носителей аномального гена. Отсутствие стойкой гиперфенилаланинемии, а соответственно вторичных расстройств метаболизма у гетерозигот говорило об отсутствии связи гетерозиготного носительства гена ФКУ с психозами и другой церебральной патологией. Исследования Ларсона и Нихана в Швеции свидетельствуют о том, что родственники пробандов с ФКУ болеют шизофренией не чаще, чем лица из общей популяции.

Если предполагать, что психозы являются клиническим проявлением гетерозиготности по ФКУ или что ген



ФКУ повышает проявление гена шизофрении, то следует ожидать более высокой частоты шизофрении в популяциях с высокой концентрацией гена ФКУ. При сравнении частоты зарегистрированных случаев шизофрении среди родственников пробандов, происходящих из эндогамных семей с высокой частотой гетерозигот по гену ФКУ и из экзогамных семей со значительно более низким распространением носительства аномального гена, мы не обнаружили существенных различий ( $0,59 \pm 0,12\%$  и  $0,51 \pm 0,08\%$  соответственно). Следовательно, нет оснований утверждать наличие какой бы то ни было связи между скрытым носительством ФКУ и шизофренией.

В то же время существование психотических симптомов у гомозигот по гену ФКУ подтверждается в каждом новом исследовании. Длительное динамическое клиническое изучение 265 детей с ФКУ позволило выделить шизофреноподобный вариант болезни (М. Г. Блюмина, 1973, 1975). Дальнейшие исследования показали, что психотические симптомы наблюдаются примерно у половины больных ФКУ, а у 25% они носят стойкий характер и не корригируются диетической терапией. Интенсивность психотических расстройств ФКУ не коррелирует ни с тяжестью слабоумия, ни с высотой гиперфенилаланиемии. На основании чисто клинических критериев далеко не всегда удается отдифференцировать шизофреноподобный синдром при ФКУ от начавшегося в раннем детском возрасте шизофренического процесса. Основными психопатологическими синдромами при ФКУ являются выраженный аутизм, кататоническое возбуждение или субступор, нередко с явлениями каталепсии, признаки диссоциации психики. Таким образом, шизофреноподобные симптомы у больных ФКУ не являются случайностью.

Психозы встречаются и при других аминокислотных энзимопатиях. О. В. Патрушев и С. И. Ворошилин (1975) сообщили о больном гомоцистинурией, у которого в двадцатилетнем возрасте появились слуховые галлюцинации и параноидный бред. Заболевание быстро привело к дефекту. Тем не менее имелись клинические отличия от истинной шизофрении.

Больной оставался контактным, стыдливым, отзывчивым. У брата больного и его племянницы, также страдавших гомоцистинурией, психотических симптомов выявить не удалось.



Имеются сообщения о том, что при цистатининурии у ряда больных также возникает параноидный психоз. Интересно отметить, что клинические проявления психозов при гомоцистинурии и цистатининурии сходны. Обе энзимопатии возникают вследствие нарушения метаболизма метионина.

При болезни Леша — Нихана (гиперурикемии) наблюдается неодолимое влечение к самоповреждениям, а при более легких формах болезни — навязчивые мысли и идеи. Зрительные галлюцинации, синдромы дереализации и деперсонализации, тяжелые депрессивные состояния, параноидные и неврозоподобные расстройства нередко сопровождают гипертриптофанурию.

Таким образом, психотические симптомы при энзимопатиях — не такое уж редкое явление. Однако они возникают не у всех больных с той или иной энзимопатией и наблюдаются не при всех врожденных дефектах метаболизма. Так, например, у больных галактоземией или гистидинемией психозы не описаны. В то же время для каждой энзимопатии, протекающей с психотическими расстройствами, клиническая картина психоза относительно постоянна.

Психозы при врожденных дефектах обмена веществ связывают с первичными и вторичными метаболическими расстройствами, имеющими место при той или другой энзимопатии. Так, например, при ФКУ в непосредственной связи с гиперфенилаланинемией возникает дефицит биологически активных аминов (норадреналина, адреналина, серотонина), которым приписывают ведущую роль в биохимическом патогенезе психозов. Кроме того, в результате декарбоксилирования фенилаланина образуется фенилэтиламин, сходный по своей химической структуре с симпатомиметическим веществом амфетамином. При психотических формах гиперурикемии также отмечают заинтересованность обмена катехоламинов (см. выше). При дефектах обмена метионина, (гомоцистинурии и цистатининурии) можно предполагать несколько другой механизм возникновения психозов: сочетание избытка метионина с угнетением моноаминоксидазы (МАО). В то же время нельзя полностью исключить возможную связь психотических расстройств при энзимопатиях с локализацией поражения. На сегодняшний день все высказанные на этот счет соображения носят сугубо гипотетический характер.



В пользу биохимического происхождения психозов при наследственных болезнях обмена свидетельствует улучшение состояния больных в период назначения им соответствующей корригирующей диеты (М. Г. Блюмина, 1975; О. В. Патрушев, С. И. Ворошилин, 1975), так что связь их с нарушениями метаболизма несомненна. В то же время нет еще сколько-нибудь достоверных предположений о механизмах возникновения психотических расстройств при разных энзимопатиях. В этом плане большой интерес представляют результаты изучения амфетаминных психозов, представленные в обзоре Laplanche и St-Laurent (1974). Оказывается, разные симптомы психоза, вызванного одним и тем же веществом, могут иметь различное биохимическое происхождение, а разные метаболические нарушения могут обладать тропизмом к различным отделам мозга. Так, например, экспериментально доказано, что моторное возбуждение при амфетаминном психозе является следствием его воздействия на адренергические системы, тогда как стереотипное поведение развивается в результате действия амфетамина на допаминергические рецепторы. С этих позиций не трудно объяснить специфичность клинических проявлений психозов при отдельных энзимопатиях, предполагая, что различные психопатологические симптомы имеют неодинаковое биохимическое происхождение и, возможно, неодинаковую локализацию поражения. Таким образом, можно примирить обе точки зрения: биохимическую и локалистическую.

Биохимическая природа психозов при энзимопатиях не вызывает сомнений. Специфичность клинической картины психоза при дефекте определенной ферментной системы убедительно показана. Эти факты не снимают с повестки дня ряд других вопросов. Почему психотические симптомы наблюдаются не у всех больных с одной и той же энзимопатией? Почему у одних больных они носят преходящий характер, а у других стойко держатся на протяжении ряда лет и практически не поддаются воздействию диетической терапии? Чем отличаются вторичные метаболические расстройства у больных с психотическими и непсихотическими формами энзимопатий? Если судить по результатам исследования активности  $\beta$ -допамингидроксилазы при гиперурикемии (болезни Леша — Нихана), то у больных с психотическими симптомами имеется гиперактивность указанного энзима, чего

не наблюдается  
тельно, при  
биохимическим  
чаться у разных  
Мы не считаем  
специальную пр  
только некоторы  
же время необхо  
чения психозов п  
тельно малое чис

#### ГЛАВА VI.

#### МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ СЛАБОУМИЯ

Большой удельный  
нии определяет во  
сультаций в проф  
прежде рожден  
детей и детей с п  
следственными ф  
альная задача.

Семьи, в котор  
чаще других обра  
ности рождения по  
вета на этот жизне  
фикации консульта  
дов лабораторной  
консультации. Мед  
олигофрений относи  
тического прогнозир  
ты наследственных  
влия, направленно  
подлежат не менее  
ким и выраженный  
интеллектуальной не  
тически же в медико  
прогнозирования пот  
гощенные олигофрени  
Генетическое прог  
френиях имеет ряд  
ством клинически  
в эфронисон в



не наблюдается у непсихотических больных. Следовательно, при одной и той же энзимопатии круг вторичных биохимических нарушений может существенно различаться у разных больных.

Мы не считаем возможным обсуждать здесь сложную специальную проблему патогенеза психозов и приводим только некоторые лежащие на поверхности факты. В то же время необходимо подчеркнуть перспективность изучения психозов при энзимопатиях, несмотря на относительно малое число таких больных.

## ГЛАВА VI.

### МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ СЛАБОУМИЯ

Большой удельный вес наследственных форм олигофрении определяет ведущую роль медико-генетических консультаций ■ профилактике слабоумия у детей. Предупреждение рождения интеллектуально неполноценных детей и детей с проявляющимися в раннем возрасте наследственными формами слабоумия — серьезная социальная задача.

Семьи, в которых имеются умственно отсталые дети, чаще других обращаются к врачу с вопросом о возможности рождения полноценного ребенка. Правильность ответа на этот жизненно важный вопрос зависит от квалификации консультанта и от объема специальных методов лабораторной диагностики в медико-генетической консультации. Медико-генетическое консультирование олигофрений относится к наиболее сложным видам генетического прогнозирования потомства. Исходя из частоты наследственных форм общего психического недоразвития, направлению ■ медико-генетические консультации подлежат не менее 50% семей, имеющих детей с глубоким и выраженным слабоумием, и 80% семей с легкой интеллектуальной недостаточностью у пробанда. Практически же в медико-генетические консультации с целью прогнозирования потомства следует направлять всеотягощенные олигофренией семьи.

Генетическое прогнозирование потомства при олигофрениях имеет ряд особенностей, обусловленных множеством клинических вариантов общего недоразвития пси-



хики, а также существованием колоссального количества внешнесредовых и генетических факторов, которые, действуя на организм от зачатия до 2—3 лет постнатальной жизни, способны привести к недоразвитию мозга. Полиэтиологичность и многообразие форм общего психического недоразвития определяют первую задачу консультантов: этиологическую и клиническую интерпретацию олигофрении у пробанда. Решить эту задачу далеко не всегда легко. Частое спорадическое выявление олигофрений в семьях, широкая возможность гено- и фенотипирования отдельных наследственных синдромов, выраженный клинический полиморфизм олигофрений и неспецифичность основного симптома болезни — слабоумия — существенно затрудняет выяснение происхождения умственной отсталости в каждом конкретном случае. Естественно, что для наиболее полного клинико-этиологического изучения олигофрении, кроме общепринятых клинических и параклинических методов исследования, необходимы специальные методы лабораторной диагностики и генеалогическое обследование семьи. Такое комплексное исследование можно произвести только в медико-генетических консультациях.

Второй задачей консультанта является идентификация повторных случаев слабоумия в семье. Для этого клинически и лабораторно обследуются умственно отсталые родственники пробанда. Если же обследовать их лично не удастся, то приходится запрашивать медицинские документы с просьбой подробно описать внешний вид больного и провести ряд дополнительных исследований. Чисто феноменологическая внутрисемейная идентификация разных случаев умственной отсталости не всегда приводит к желаемым результатам, так как, помимо синдромов и заболеваний с четко очерченным фенотипом, среди больных олигофренией имеется группа детей с неспецифическими проявлениями болезни, т. е. с недифференцированной олигофренией.

В случае недифференцированной олигофрении у пробанда нам представляется перспективной идентификация по времени поражения в онтогенезе. Сравнение разных случаев слабоумия по хроногенному принципу возможно на основе тщательного изучения всей клинической картины заболевания в целом с подробным анализом не только структуры психического дефекта, но и соматического и неврологического состояния больных. Зна-

читательную литературу, в которой приводятся данные о частоте встречаемости олигофрении во время беременности.

При медико-генетическом обследовании олигофренированных семей необходимо проведение прогноза заболевания у будущих поколений. Прогнозирование хромосомных заболеваний в семьях с олигофренией представляет большие трудности. В настоящее время медико-генетическое обследование олигофренированных семей имеет ограничительную клиническую ценность. Поэтому вероятность повторного рождения умственно отсталого ребенка в такой семье не может быть оценена точно.

Олигофрения часто сочетается с другими заболеваниями, что делает картину сложной для диагностики. Поэтому, как указывалось выше, при обследовании олигофренированных семей необходимо включать в обследование психического недоразвития органов или систем. В некоторых случаях олигофрения может быть вызвана умственной отсталостью, вызванной поражением органов или систем. В таких случаях необходимо разбираться, прежде чем делать заключение о наличии олигофрении, или же наоборот, признавать ее наличие, или же наоборот, признавать ее отсутствие. Это особенно важно для правильной диагностики олигофрении у пробанда.

Только после тщательного изучения клинической картины олигофрении у пробанда можно приступать к прогнозированию заболевания у будущих поколений. Для этого необходимо знать генотипы родителей и пробанда, а также наличие или отсутствие олигофрении в семье.



читательную помощь ■ определении стадии онтогенеза, ■ которой произошло поражение плода, может оказать дерматоглифическое исследование. Этот метод оказывается особенно ценным при поражениях в первые 16 нед беременности.

При медико-генетическом консультировании олигофрений деление их на дифференцированные и недифференцированные формы приобретает практическое значение. Прогнозирование потомства при установленных хромосомных болезнях и известных мономерно наследующихся формах слабоумия не представляет значительных трудностей (Стивенсон, Дэвисон, 1972). В то же время медико-генетическое консультирование недифференцированной олигофрении требует усиленной предварительной клинической, этиологической ■ генетической дифференциации. Последнее же не всегда возможно. Поэтому вероятность повторного рождения умственно отсталого ребенка ■ такой семье определяется весьма неточно.

Олигофрения часто является только одним из симптомов сложного дизонтогенетического поражения организма. Поэтому, как указывалось выше, клиническая картина болезни включает нередко, кроме симптомов общего психического недоразвития, пороки формирования других органов или систем организма, а также ряд дополнительных симптомов, возникающих в связи с плеiotропным эффектом мутантного гена. Во всех случаях, когда умственная отсталость сочетается с другими дизморфиями или поражением органа зрения, слуха и т. д., необходимо разобраться, представляет ли весь набор патологических признаков у пробанда единый синдром или заболевание, или же некоторые из симптомов наследуются независимо от олигофрений. Такой анализ чрезвычайно важен для правильной оценки у родственников отдельных проявлений, аналогичных тем, что выявлены у пробанда.

Только после использования всех возможных методов этиологической, клинической и генетической интерпретации олигофрении у пробанда и больных членов его семьи можно приступать к определению риска повторного рождения в семье ребенка с олигофренией.

Для определения теоретического риска всегда необходимо знать генотипы родителей. При повторных случаях слабоумия в семье установить генотипы по соответст-



вующему аномальному гену у матери и отца пробанда значительно легче, чем при спорадическом выявлении олигофрении. В случае мономерно наследующихся доминантных и рецессивных локализованных в аутосомах или Х-хромосоме мутациях расщепление генотипов и фенотипов подчиняется законам Менделя. Так, при аутосомно-доминантных формах олигофрении у пробанда риск появления второго больного ребенка в семье будет составлять:

1) если болен один из родителей пробанда ■ у него гетерозиготный по аномальному гену генотип ( $Aa \times aa$ ) — 50%;

2) если у одного больного родителя гомозиготный генотип ( $AA \times aa$ ) — 100%;

3) если больны оба родителя и имеют гетерозиготные генотипы ( $Aa \times Aa$ ) — 75%.

Риск повторного появления в семье ребенка с аутосомно-рецессивной формой олигофрении равен 25%.

При рецессивных сцепленных с полом заболеваниях слабоумие проявляется у половины мальчиков, а 50% девочек имеют шансы быть скрытыми носительницами аномального гена или передать его впоследствии своим сыновьям.

При доминантных сцепленных с полом болезнях, если болен отец, то поражается 100% девочек, ■ все сыновья здоровы, если больна мать, то заболевание наследует половина сыновей и половина дочерей.

При спорадических случаях олигофрении затруднения ■ генетической интерпретации могут возникнуть не только при недифференцированных, но и при известных мономерно наследующихся формах олигофрении. Например, прогноз потомства существенно различается в зависимости от того, унаследована ли доминантная мутация или же она возникла *de novo*. В первом случае риск повторного рождения больного ребенка составляет не менее 50%, во втором — ничтожно мал. Критерием свежей мутации считают отсутствие признаков болезни у родителей, бабок и дедов пробанда. Однако нередко у практически здоровых родственников при помощи специальных методов исследования (рентгенография, электрофизиологические методы и т. д.) удается обнаружить микрорпризнаки болезни. Кроме того, при неполной проявляемости гена симптомы болезни могут отсутствовать у части лиц с гетерозиготным генотипом. Таким образом,



вопрос о наличии свежей мутации у пробандов можно решать только после тщательного, детального обследования его родственников.

Не менее трудно решить вопрос о свежей мутации в случае спорадического выявления в семье рецессивного сцепленного с полом заболевания, ибо внешне фенотип матери всегда нормален независимо от ее генотипа. Если существуют методы выявления гетерозигот по аномальному гену, то вопрос решается просто: если мать гетерозиготна, то пробанд — сегрегант, если мать свободна от патогенной мутации, то пробанд — мутант. Если генотип матери установить невозможно, то, несмотря на единичный случай заболевания мальчика в семье, нельзя утверждать, что у него свежая мутация. В этих случаях, так же как и при гетерозиготности матери, следующую беременность рекомендуют проводить под контролем внутриутробного определения пола плода.

При невозможности установить генотипы родителей риск повторного рождения больного ребенка рассчитывается по таблицам эмпирического риска (см. табл. 17).

Генетическое прогнозирование потомства особенно эффективно при возможности пренатальной диагностики наследственных болезней. Выявление тяжелого наследственного заболевания у еще не родившегося ребенка позволяет предотвратить его появление на свет. Внутриутробное определение аномалий хромосомного набора у плода дает возможность прервать беременность хромосомно аномальным ребенком. Антенатальное определение пола плода способствует предотвращению рождения мальчиков в семьях,отягощенных рецессивными заболеваниями, сцепленными с полом. Применение методов биохимического исследования культуры клеток амниотической жидкости или самих околоплодных вод разрешает диагностировать у плода ряд наследственных дефектов метаболизма. Путем определения содержания  $\alpha$ -фетопротейна или  $\alpha_2$ -макроглобулина в амниотической жидкости можно внутриутробно диагностировать тяжелые врожденные пороки развития центральной нервной системы: анэнцефалию, *spina bifida*, а также некоторые другие дефекты формирования нервной трубки. Несмотря на такие обнадеживающие диагностические возможности, круг наследственных заболеваний вообще и олигофрений в частности, при которых возможна антенатальная диагностика, невелик.



Получение амниотической жидкости для исследования производится при помощи амниоцентеза. Оптимальные сроки для проведения этой манипуляции — 14—20-я неделя беременности. Опасность осложнений амниоцентеза для плода невелика и составляет, по суммарным данным литературы, 1—2%.

Показаниями для направления беременных женщин на амниоцентез с целью выявления наследственных болезней или определения пола у плода являются:

- 1) наличие в семье ребенка с наследственным дефектом метаболизма, для которого имеются возможности антенатальной диагностики;
- 2) заболевание, обусловленное рецессивной локализованной в X-хромосоме мутацией у пробанда или у братьев беременной женщины;
- 3) доминантное сцепленное с полом заболевание у мужчины (супруга беременной женщины);
- 4) наличие в семье ребенка с хромосомной болезнью;
- 5) сбалансированная транслокация, инверсия или мозаицизм у одного из родителей;
- 6) возраст матери старше 40 лет;
- 7) повторные ранние спонтанные аборты;
- 8) предшествующее настоящей беременности рождение детей с множественными пороками развития или тяжелыми пороками формирования центральной нервной системы;
- 9) несоответствие размеров плода срокам беременности (внутриутробное недоразвитие плода);
- 10) длительное соприкосновение родителей с мутагенными вредностями (до наступления беременности).

Таким образом, расчеты теоретического риска оправданы только в тех случаях, когда невозможна пренатальная диагностика болезни. Согласно современным представлениям, риск появления в семье ребенка с наследственным заболеванием считается низким, если он не превышает 5%, средним — от 5 до 10%, высоким — выше 10%. Высокий риск в свою очередь делят на относительно высокий (10—25%), высокий (25—50%) и крайне высокий (более 50%).

При недифференцированной олигофрении у пробанда невозможно использовать методы антенатальной диагностики и рассчитать теоретический риск. Следовательно, необходимо учитывать какие-то дополнительные данные, позволяющие с большей точностью определить вели-



чину риска для семьи. К таким дополнительным данным относятся сведения об анте- и перинатальной смертности потомства в изучаемых семьях, а также некоторые генеалогические показатели.

Одним из важных моментов прогнозирования потомства при олигофрениях является *учет анте- и перинатальной смертности потомства* ■ семье.

В настоящее время не представляет сомнений, что бо́льшая часть наследственных форм олигофрении обусловлена летальными и сублетальными мутациями. В соответствии с этим ■ семьях, отягощенных наследственным врожденным слабоумием, можно ожидать повышенную элиминацию плодов с аномальным генотипом ■ анте- и перинатальном периодах. При проведении консультаций по поводу прогнозирования потомства, если у пробанда имеется олигофрения пренатального происхождения, необходимо тщательно анализировать акушерский анамнез матери и бабок больного.

Спорадическим считается единственный случай заболевания в семье. Единичное выявление наследственной патологии может возникнуть при свежих мутациях, а также при условии, что остальные пораженные погибали во внутриутробном или раннем постнатальном периоде. Так, например, при повторных случаях спонтанных аборт у матери или бабок ребенка с таким этиологически гетерогенным заболеванием, как микроцефалия, имеются основания заподозрить наследственное происхождение болезни даже в том случае, если в семье не удалось зарегистрировать повторные случаи. Другим примером служат семьи с врожденной гидроцефалией. Известно, что удельный вес наследственных форм среди всех случаев врожденной гидроцефалии относительно невелик. Тем не менее, если у матери пробанда или у бабушки по линии матери были случаи анте-, пери- или ранней постнатальной гибели детей мужского пола, следует заподозрить наследственное сцепленное с полом происхождение болезни. При повторных случаях спонтанных аборт или перинатальной гибели детей по обеим линиям имеются основания подозревать ауто-сомно-рецессивное наследование патологии. Таким образом, результаты анализа акушерской патологии матери, бабок, а нередко и теток пробанда с эмбрио- или фетопатией могут существенно влиять на прогноз потомства.



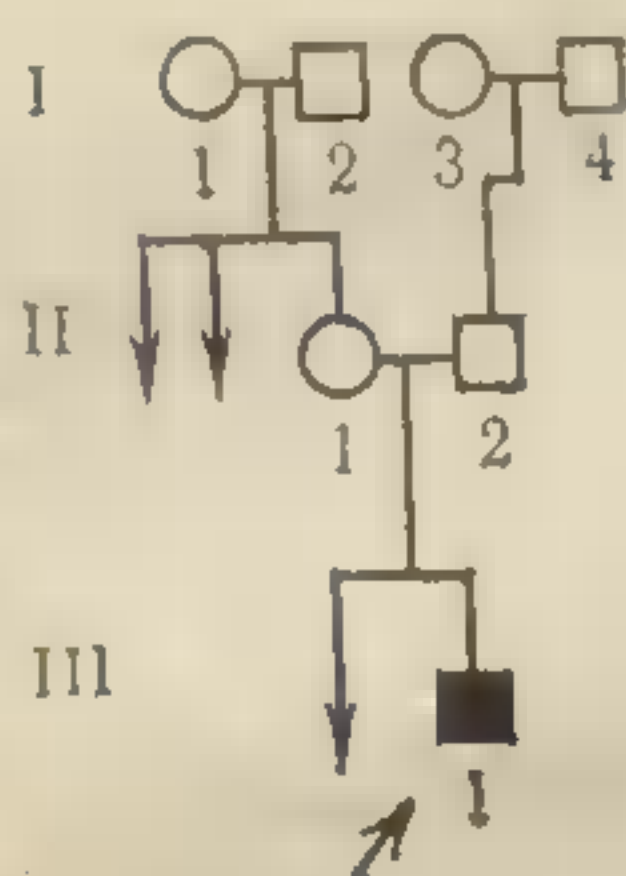


Рис. 13. Родословная семьи со спорадическим случаем синдрома Апера (Ш—1) (объяснения ■ тексте).

При медико-генетическом консультировании олигофрений могут возникнуть самые разнообразные ситуации, когда решающими в определении степени риска оказываются акушерский анамнез матери и данные об ante- и перинатальной смертности потомства в семье. Приведем несколько примеров из практики.

Например, у матери пробанда с синдромом Апера (акроцефалосиндактилия) первая беременность закончилась спонтанным абортom на 6—7-й неделе (рис. 13). Если не принять к сведению исход первой беременности, то случай синдрома Апера в этой семье можно считать спорадическим. Беременность пробандом протекала с явлениями угрожающего выкидыша также на 6—7-й неделе беременности. Следовательно, имеются основания думать, что первый спонтанный аборт в этой семье не был случайным. При обследовании родителей ни у матери, ни у отца не выявлено микропризнаков акроцефалосиндактилии. Родители молодые (матери 21 год, отцу 23 года), здоровые, интеллектуально полноценные люди. Хронические заболевания и профессиональные вредности отрицают. Наследственного отягощения олигофренией или врожденными пороками развития по обеим линиям выявить не удалось. У бабушки по матери имели место повторные спонтанные аборты.

Известно, что синдром Апера наследуется по ауто-сомно-доминантному типу. Риск повторного появления больного ребенка при новой мутации ничтожно мал. В то же время при унаследованном заболевании повторное рождение ребенка с акроцефалосиндактилией возможно при 50% беременностей.

В данном случае результаты исследования акушерской патологии матери ■ бабушки пробанда по линии матери позволяют предположить унаследованный характер мутации.

Родителям даны разъяснения о крайне высоком риске появления потомства с аномальным генотипом ■ рекомендовано не сохранять беременности, протекающие с явлениями угрожающего выкидыша. Последняя реко-



мендация направлена на снижение вероятности рождения аномального ребенка до величины, близкой к актуальному риску.

В связи с приведенным случаем следует обсудить тактику консультанта при прогнозировании потомства семьям с высоким риском повторного рождения интеллектуально неполноценных детей. К таким рекомендациям нужно относиться дифференцированно в зависимости от того, что представляет из себя обратившаяся на консультацию семья. Так, например, если бы ■ приведенной выше семье, кроме больного, был еще здоровый ребенок, при таком высоком риске аномального потомства было бы целесообразно рекомендовать ограничение деторождения. Но так как перед нами была молодая здоровая семья, имеющая только одного больного ребенка, мы объяснили родителям степень риска, предоставив им самим решать вопрос о дальнейшем деторождении. Так можно поступать только при интеллектуальной полноценности и достаточной критичности обоих супругов. Если же люди, обратившиеся на консультацию по поводу прогноза потомства, интеллектуально неполноценны или недостаточно понимают рекомендации врача, то в случае высокого риска повторного рождения умственно отсталого ребенка следует, по-видимому, категорически рекомендовать ограничение деторождения.

В другой семье пробанд — мальчик с глубоким недоразвитием психики, врожденным пороком сердца и дисморфиями лица и скелета — родился от первой беременности. Вторая беременность закончилась спонтанным абортom, от третьей родилась здоровая девочка. Изменений кариотипа у пробанда и его родителей не выявлено. У двух сестер матери имелись случаи самопроизвольного прерывания беременности в ранние сроки. У бабушки пробанда по линии матери было пять беременностей. От трех родились здоровые дочери. Одна закончилась спонтанным абортom. От одной беременности родился мальчик, умерший вскоре после рождения. Более подробных сведений получить не удалось.

На основании преобладания женщин в семье матери пробанда, случаев раннего самопроизвольного прерывания беременности у нее, у ее матери ■ сестер, гибели в перинатальном периоде единственного брата матери было предположено, что патологическая мутация наследуется рецессивным сцепленным с полом путем. Теорети-



ческий риск повторного рождения больного ребенка в семье составляет 50% среди мальчиков. Матери рекомендовано не сохранять беременности, протекающие с явлениями угрожающего выкидыша, а остальные проводить под контролем внутриутробного определения пола плода.

Случаи повторных спонтанных аборт в бездетных близкородственных браках подозрительны на гомозиготность потомства по летальным аутосомно-рецессивным мутациям. При прогнозировании потомства обоих родителей следует считать гетерозиготами по летальным рецессивам. Риск появления ■ такой семье ребенка с тяжелым аутосомно-рецессивным заболеванием составляет 25%. Если рекомендовать матери донашивать только благополучно протекающие беременности, то актуальный риск может оказаться существенно более низким, чем теоретический.

Аналогичным путем нужно подходить к прогнозированию потомства ■ семьях, ■ которых оба супруга происходят из изолированной или эндогамной популяции. Если в такой семье имеется ребенок с тяжелой формой слабоумия, происхождение которого на основании клинических данных можно отнести к антенатальному периоду развития, то каждый случай самопроизвольного прерывания беременности в такой семье учитывается как повторный случай заболевания у потомства.

При эмбриопатиях, наследующихся полигенно с пороговым эффектом, риск появления аномального ребенка экспотенциально возрастает в зависимости от числа больных детей, рожденных от предыдущих беременностей. Ранние спонтанные аборты у матери в таких семьях целесообразно рассматривать как факт элиминации эмбрионов с аномальным генотипом и включать в расчет при определении риска.

В то же время при наличии у пробанда и одного из его родителей легкой формы олигофрении без выраженного изменения соматического состояния акушерская патология матери при определении вероятности повторного появления умственно отсталого ребенка в семье не имеет значения.

Таким образом, к акушерской патологии матери и случаям анте- и перинатальной гибели потомства ■ семьях,отягощенных олигофренией, следует подходить дифференцированно, в зависимости от особенностей кли-

нической ка  
семейных си  
Учитывать  
обходимое и  
у одного из  
рье с соавт.  
инверсии (с  
приблизитель  
риск повторн  
мосомным н  
прерывания  
такой же ин  
ния аномаль  
спонтанного

Актуальне  
транслокацио  
ной, несбаланс  
теоретическог  
ляется носите  
хромосомы  
сбалансирова  
всегда менее

Теоретическ  
рождения р

Вид трансло-  
кации

сба  
но

D/G

G/G

Если у про  
лезии Дауна  
повторного ро  
не превышает  
В каталоге  
ваний (В. М.



нической картины заболевания у пробанда и различных семейных ситуаций.

Учитывать антенатальную смертность потомства необходимо и при сбалансированных аномалиях кариотипа у одного из родителей. Так, согласно данным И. В. Лурье с соавт. (1974), при носительстве перичентрической инверсии (с длиной инвертированного сегмента, равной приблизительно половине длины хромосомы) женщиной риск повторного рождения ребенка с аномальным хромосомным набором равен 10%, а самопроизвольного прерывания беременности — 15,2%. При носительстве такой же инверсии мужчиной актуальный риск появления аномального потомства составляет не более 3%, а спонтанного аборта у его супруги — 15,5%.

Актуальный риск повторного рождения ребенка с транслокационным вариантом болезни Дауна при семейной, несбалансированной транслокации значительно ниже теоретического. Величина его зависит от того, кто является носителем транслокации (мать или отец) и какие хромосомы включены в транслокацию. Носительство сбалансированной хромосомной перестройки отцом всегда менее опасно для потомства (табл. 16).

Таблица 16

Теоретический и актуальный риск (по данным литературы) рождения ребенка с болезнью Дауна при сбалансированной транслокации у одного из родителей

Вид транслокации	Носитель сбалансированной аномалии	Риск, %	
		теоретический	актуальный
D/G	Мать	25,0	11,0—20,0
	Отец	20,0	2,0—5,0
G/G	Мать	25,0	6,0—7,0
	Отец	20,0	3,0

Если у пробанда с транслокационным вариантом болезни Дауна имеется транслокация de novo, то риск повторного рождения больного ребенка в такой семье не превышает 1%.

В каталоге менделирующих наследственных заболеваний (В. Маккьюсик, 1976) описаны 789 аутосомно-



рецессивных заболеваний и синдромов, 944 формы наследственной патологии, обусловленной аутосомно-доминантными мутациями, 150 наследственных болезней, наследующихся сцепленно с полом, из них 90% — рецессивных. При многих синдромах ■ заболеваниях одним из проявлений является слабоумие. Каждая из мономерно наследующихся форм олигофрении может выявиться спорадически. Сам факт спорадичности ни в коей мере не исключает возможность наследственного происхождения олигофрении.

При прогнозировании потомства в первую очередь приходится решать вопрос о генотипе родителей, так как от этого зависит степень риска повторного рождения больного ребенка. В то же время при спорадическом выявлении наследственной болезни определить генотип родителей пробанда не всегда просто. Здесь на помощь приходит тщательный генеалогический анализ.

Так, например, если пробанд — мальчик, то основанием для предположения об унаследованной сцепленной с полом рецессивной мутации могут служить следующие семейные данные:

1) преобладание среди здоровых родственников матери пробанда женщин ■ отношении не менее чем 1 : 2;

2) случаи смертности плодов и новорожденных мужского пола у бабушки пробанда по линии матери ■ ее дочерей;

3) при отсутствии двух первых критериев основанием для предположения о сцепленной с полом рецессивной патологии может служить анализ происхождения мужчин в семье матери пробанда. Если большинство мужчин являются сыновьями здоровых братьев и дядей по женской линии матери больного ребенка, а у ее сестер и теток по женской линии преобладают дочери и имеются случаи ante- или перинатальной гибели потомства, то ■ такой семье можно предположить менделирование рецессивной локализованной в X-хромосоме мутации.

Основанием для предположения об аутосомно-рецессивной природе олигофрении является кровное родство родителей пробанда или происхождение их из территориально ограниченной или эндогамной популяции. Указанные критерии имеют особенно большое значение для прогнозирования потомства при редких рецессивных синдромах или болезнях, имеющих локальное или ограниченное распространение. В то же время при заболе-



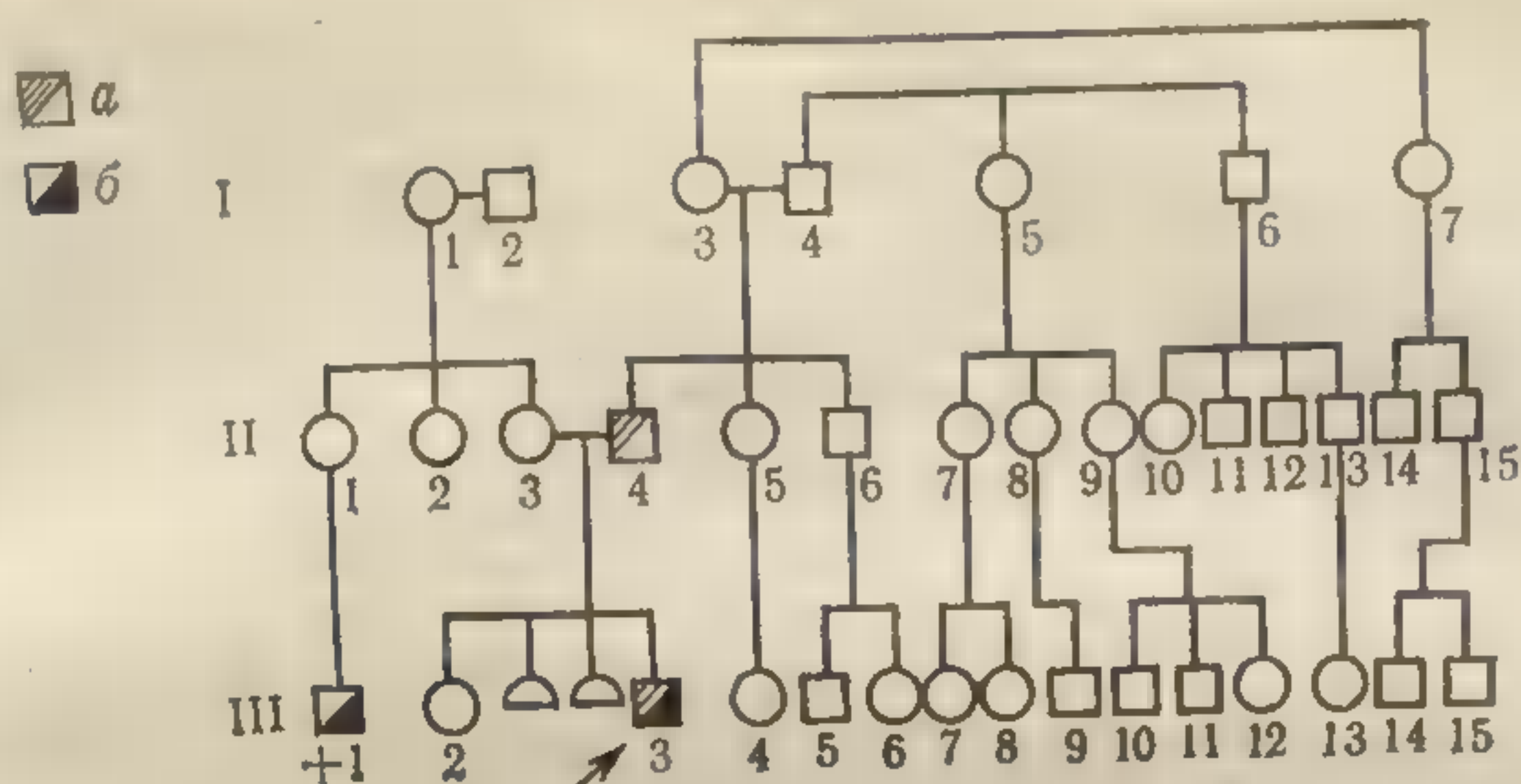


Рис. 14. Родословная семьи с независимым наследованием гидроцефалии ■ полидактилии.

а — полидактилия, б — гидроцефалия. Объяснения в тексте.

ваниях, имеющих широкое распространение, даже межнациональные браки не исключают возможность выщепления рецессива.

Очень большое значение при медико-генетическом консультировании олигофрении имеет *выделение наследственных синдромов*. Как мы уже говорили, при наследственных формах олигофрении слабоумие часто является только одним из симптомов заболевания. При выявлении у пробанда сложного синдрома, одним из симптомов которого является психическое недоразвитие, нельзя забывать, что различные виды наследственной патологии могут в одной семье наследоваться независимо друг от друга. Правильная генетическая интерпретация отдельных симптомов, сочетающихся с олигофренией, в значительной мере помогает клинической и генетической оценке отдельных случаев слабоумия. При системных заболеваниях у пробанда с олигофренией можно подозревать доминантную мутацию. Отдельные симптомы поражения этой же системы у его родственников следует расценивать как неполное проявление синдрома. Примером может служить семья с болезнью Марфана, упомянутая в III главе. Однако иногда сочетание симптомов болезни у пробанда определяется независимыми мутациями.

Мы наблюдали семью (рис. 14), ■ которой у пробанда (III — 3) врожденная гидроцефалия сочеталась с шестипалостью. У его отца (II — 4) также имелась полидактилия, но без признаков гидроцефалии. При анализе семьи отца пробанда повторных случаев гидроцефалии



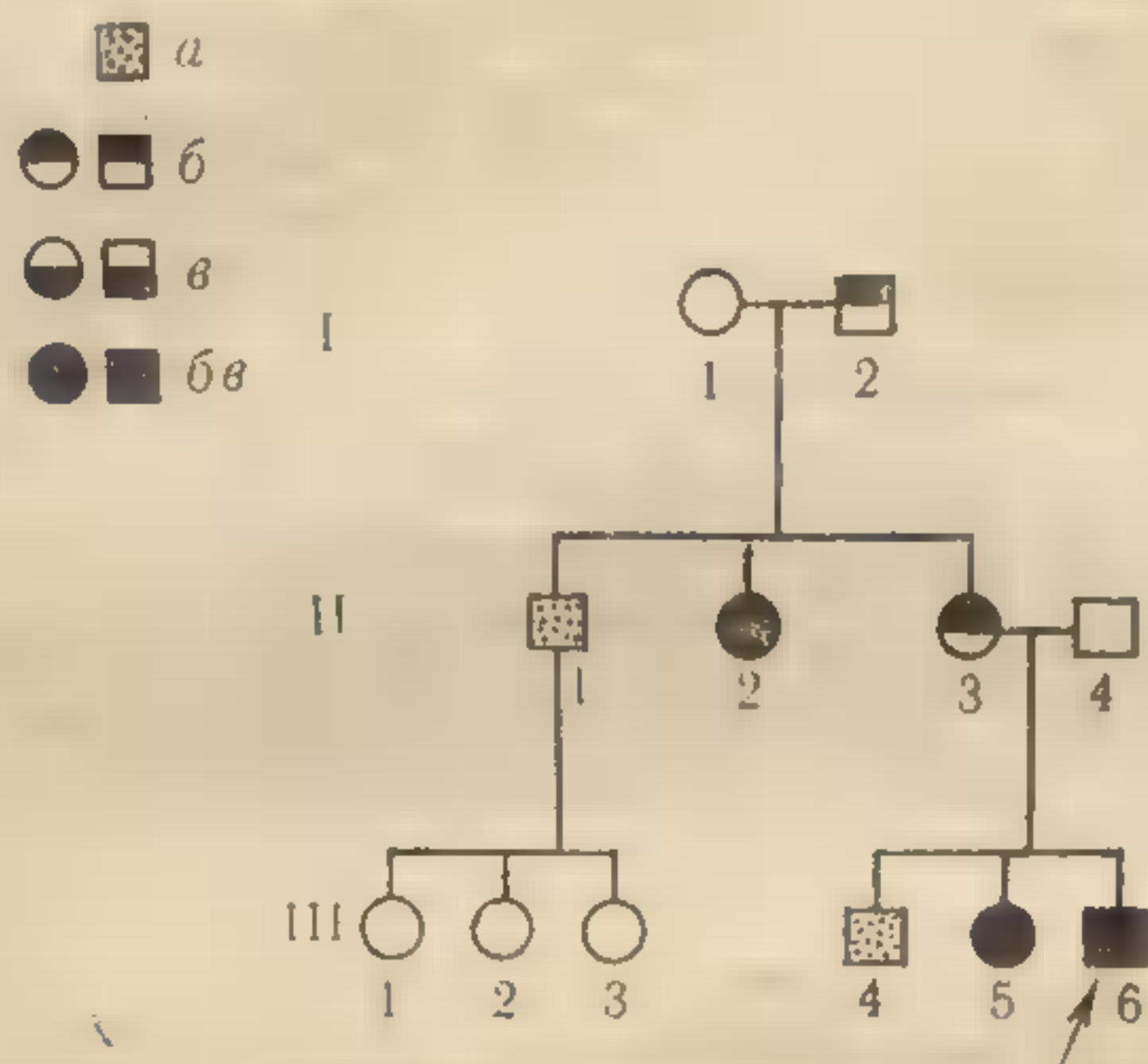


Рис. 15. Родословная семьи с независимым наследованием олигофрении, сочетающейся с врожденным дефектом формирования глаз ■ аномалией цветного зрения.

а — изолированная аномалия цветного зрения; б — врожденный дефект формирования глаз без олигофрении; в — олигофрения, б, в — пробанды.

или полидактилии не выявлено. В семье матери обнаружен ребенок (III—1, сын сестры матери пробанда), умерший в возрасте 6 мес. Полученный протокол вскрытия показал, что ребенок умер от пневмонии, но страдал окклюзионной гидроцефалией. Таким образом, в данной семье было установлено независимое наследование гидроцефалии и полидактилии. Врожденная гидроцефалия у пробанда была расценена как наследственная патология, обусловленная рецессивной сцепленной с полом мутацией, унаследованная по линии матери, а полидактилия — как доминантная, унаследованная от отца патология.

Отец пробанда, видимо, был первым мутантом. Матери рекомендовано все беременности проводить под контролем внутриутробного определения пола плода ■ прерывать беременности мальчиками.

В другой семье (рис. 15) у пробанда, страдающего олигофренией в степени дебильности и нарушением цветного зрения, выявлена тяжелая врожденная патология глаз (микрофтальм, микрокорнеа, колобома радужной, сосудистой оболочек глаз и сетчатки). У интеллектуально полноценной матери пробанда (II—3) также обнаружена колобома радужной оболочки, у ее сестры (II—2) — легкая умственная отсталость и колобома радужки, у ее брата (II—1) — аномалия цветного зрения. Тяжелая инвалидность по зрению имела у деда (I—2) пробанда по линии матери. При обследовании сибсов пробанда у старшего интеллектуально полноценного брата (III—4) выявлена аномалия цветного зрения, у сестры (III—5) — умственная отсталость и микрокорнеа.

Таким образом, мутация в мозгу и органы, сцепленная с полом, отягчающая болезнь, несомненно, увеличивает риск для каждого ребенка, делить вероятность.

Как мы уже говорили, генотип родителей, этиологию недоразвития эмбриона, таблицы эмпирически на основании исследований семейного типа брака является показатель неполноценности родителей.

Вероятность появления у интеллектуально полноценных родителей по данным разных исследований риск появления слепоты не менее 1:1000. Таким образом, большинство детей, рожденных от родителей с высоким риском рождения детей с интеллектуальной отсталостью (табл. 17).

Эмпирический риск в разных

Характеристика брака

Мать и отец интеллектуально полноценны

Олигофрения у одного из родителей

Олигофрения у обоих родителей



Таким образом, в данной семье менделируют: доминантная мутация, ведущая к нарушению формирования мозга ■ органа зрения, ■ независимо от нее рецессивная сцепленная с полом аномалия цветного зрения. В семьях, отягощенных более чем одной наследственной болезнью, необходимо произвести расчет теоретического риска для каждого из заболеваний и, кроме того, определить вероятность их совпадения у одного ■ того же ребенка.

Как мы уже говорили, при невозможности установить генотип родителей и тип наследования или даже этиологию недоразвития мозга приходится пользоваться таблицами эмпирического риска. Эти таблицы составлены на основании суммарных данных многочисленных исследований семей, отягощенных олигофренией. Критерием типа брака между родителями пробанда в них является показатель интеллектуальной полноценности или неполноценности родителей.

Вероятность появления умственно отсталого ребенка у интеллектуально полноценных родителей составляет, по данным разных авторов, от 1,3 до 5%. Повторный риск появления слабоумного ребенка в этих семьях возрастает не менее чем ■ 3 раза ■ составляет, согласно данным большинства исследователей, от 5 до 16,3%. Высокий риск появления как первого, так и второго умственно отсталого ребенка наблюдается в семьях, где умственная отсталость имеется у одного из родителей, крайне высокий риск рождения слабоумного потомства имеет место при интеллектуальной неполноценности обоих родителей (табл. 17).

Таблица 17

Эмпирический риск рождения ребенка с олигофренией  
■ разных семьях (по данным литературы)

Характеристика брака	Риск рождения первого больного ребенка, %	Риск повторного рождения больного ребенка, ■
Мать и отец интеллектуально полноценны	1,3—5,0	5,0—16,3
Олигофрения у одного из родителей	20,0—30,0	40,3
Олигофрения у обоих родителей	60,0	83,5



Учитывая недостаточную критичность интеллектуально неполноценных родителей, необходимо принимать меры, направленные на ограничение в таких семьях деторождения. Интеллектуальный дефект у обоих родителей должен являться абсолютным показателем к производству медицинского аборта. В семьях, где умственной отсталостью страдает один из супругов, рождение первого слабоумного ребенка также является показанием для искусственного прерывания последующих беременностей.

Генетическое прогнозирование потомства является в настоящее время наиболее эффективной мерой предупреждения рождения умственно отсталых детей, а следовательно, и мерой ограничения распространения олигофрении в населении. В нашей стране ежегодно расширяется сеть медико-генетических консультаций — постепенно накапливается опыт проведения консультирования при разных формах наследственной патологии. Непрестанно совершенствуются методы специальных лабораторных исследований (цитогенетические, биохимические, иммунологические). Тем не менее по-прежнему острым остается вопрос о подготовке кадров врачей-консультантов и врачей-лаборантов для медико-генетических консультаций. Вторым не менее важным вопросом является повышение уровня генетического образования в медицинских вузах. От правильного и своевременного распознавания и выявления наследственной патологии у детей зависит своевременное назначение им соответствующей терапии и своевременное направление семьи в медико-генетическую консультацию по поводу прогнозирования потомства. Многие семьи будут спасены от повторного появления в них детей с тяжелыми наследственными болезнями, с врожденными пороками развития, с олигофренией.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Абрамович Г. Б., Харитонов Р. А. Синдром Маринеско-Шёгрена. — «Журн. невропатол. и психиатр.», 1964, т. 64, № 7, с. 1028—1034.
- Ауксотрофные штаммы *Escherichia coli* как индикатор аминокислот в моче и плазме крови людей. — «Генетика», 1968, № 5, с. 88. Авт.: Д. М. Гольдфарб, Г. Ф. Нестерова, Л. А. Гукова и др.
- Бадалян Л. О., Таболин В. А., Вельтищев Ю. Е. Наследственные болезни у детей. М., «Медицина», 1971.

Барашнев Ю. И. Р. умственной отсталости. — «Журн. невропатол. и психиатр.», 1964, т. 64, № 7, с. 1028—1034.

Берг Р. Л., Давиденко С. Н. Болезни человека. М., «Медицина», 1975.

Бертынь Г. П. Ближний «Педагогика», 1975.

Блюмина М. Г., Гинзбург Л. Я. Олигофрения. — «Журн. невропатол. и психиатр.», № 7, с. 1085—1088.

Блюмина М. Г. Методы доведения детей-олигофренов к нормальной периментальной патологии. — «Генетика», 1975.

Блюмина М. Г., Подугова С. И. Особенности олигофрении. — «Генетика», 1975.

Блюмина М. Г. Фенотипические и биохимические особенности олигофрении. Дис. докт. М., 1975.

Блюмина М. Г. Шизофрения. — «Журн. невропатол. и психиатр.», 1975.

Блюмина М. Г., Второва Л. И. Матери по некоторым вопросам олигофрении. — «Журн. невропатол. и психиатр.», 1975.

Бочков Н. П. Генетические болезни человека. В кн.: Труды 6-го Всесоюзного съезда невропатологов, психиатров, Т. 3. М., 1975, с. 3.

Булахова Л. А. Клинико-патологическое исследование тонусов. Дис. докт. Кишинев, 1975.

Бутомо И. В., Годинова А. И. Электрической активности в электроэнцефалограмме. — «Журн. невропатол. и психиатр.», 1975.

Вельтищев Ю. Е., Барашнев Ю. И. Влияние штаммов *E. coli* K-12 на синтез аминокислот. — «Журн. невропатол. и психиатр.», 1975.

Выготский Л. С. Избранные сочинения. М., 1956.

Гольдфарб Д. М., Тимофеев Т. И., Тимофеева Т. И. Исследования по наследственной олигофрении. — «Журн. невропатол. и психиатр.», 1970, с. 51—65.

Горячкова Е. В., Ефремов В. И. Физические и химические свойства ферментов (серинсульфгидразы) и их роль в метаболизме. — «Журн. невропатол. и психиатр.», 1975.

Гурвич И. Я. Роль происхождения факторов наследственной патологии нервной системы. Л., «Биомедицина», 1975.

Давиденко С. Н. Проблемы наследственной патологии. Л., 1947.

Давиденко С. Н., Эволюционная медицина. М., 1975, с. 429.



- Барашнев Ю. И. Роль наследственных нарушений обмена ■ генезе умственной отсталости у детей.— В кн.: Шестой Всесоюзный съезд невропатологов ■ психиатров. Т. 3. М., 1975, с. 326—327.
- Берг Р. Л., Давиденков С. Н. Наследственность и наследственные болезни человека. Л., «Наука», 1971.
- Бертынь Г. П. Близнецовый метод при изучении олигофрении. М., «Педагогика», 1975, с. 1—128.
- Блюмина М. Г., Гингольд А. И. Об одной из форм дизостотической олигофрении.— «Журн. невропатол. ■ психиатр.», 1963, т. 63, № 7, с. 1085—1088.
- Блюмина М. Г. Методика экспериментально-психологического исследования детей-олигофренов от 2 до 5 лет.— В кн.: Вопросы экспериментальной патопсихологии. М., 1965, с. 242—249.
- Блюмина М. Г., Подугольникова О. А., Батиенко Г. С. Фенотипические особенности олигофрений, обусловленных абберациями аутосом.— «Генетика», 1972, № 10, с. 133—136.
- Блюмина М. Г. Фенотипический полиморфизм фенилкетонурии (психические ■ биохимические расстройства) ■ его возможные причины. Дис. докт. М., 1973.
- Блюмина М. Г. Шизофреноподобный вариант фенилкетонурии.— «Журн. невропатол. и психиатр.», 1975, т. 75, № 10, с. 1525—1529.
- Блюмина М. Г., Второва В. Г., Гринио Л. П. Эффект гетерозиготности матери по некоторым генам.— «Генетика», 1975, № 8, с. 146—152.
- Бочков Н. П. Генетический полиморфизм ■ его роль в патологии.— В кн.: Труды 6-го Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. Т. 3. М., 1975, с. 333.
- Булахова Л. А. Клинико-патофизиологическое исследование фенилкетонурии. Дис. докт. Киев, 1974.
- Бутомо И. В., Годинова А. М., Пономаренко А. М. Особенности биоэлектрической активности головного мозга при болезни Клейнфельтера.— «Журн. невропатол. и психиатр.», 1969, № 1, с. 53—58.
- Вельтищев Ю. Е., Барашнев Ю. И. Диагностика наследственной патологии аминокислотного обмена у детей с помощью ауксотрофных штаммов *E. coli* K-12.— «Педиатрия», 1973, № 3, с. 12—18.
- Выготский Л. С. Избранные психологические исследования. М., Изд-во АПН РСФСР, 1956, с. 350.
- Гольдовская Т. И., Тимофеева А. И. К вопросу об эпидемиологическом исследовании олигофрении.— В кн.: Проблемы олигофрении. М., 1970, с. 51—65.
- Горяченкова Е. В., Ефремова Л. Л., Толоса Э. А. Некоторые молекулярно-физические и химические свойства цистатионинсинтетазы (серинсульфгидразы) и роль этого фермента при наследственной энзимопатии.— В кн.: Материалы 2-го Всесоюзного симпозиума по медицинской энзимологии. Душанбе, 1974, с. 44—45.
- Гурвич И. Я. Роль факторов наследственности и внешней среды в происхождении легких степеней олигофрении. Дис. канд. Л., 1970.
- Давиденков С. Н. Проблемы полиморфизма наследственных болезней нервной системы. Л., «Биомедгиз», 1934.
- Давиденков С. Н. Эволюционно-генетические проблемы ■ невропатологии. Л., 1947.
- Давиденкова Е. Ф., Либерман И. С. Клиническая генетика. Л., «Медицина», 1975, с. 429.



- Даниэлов М. Б. Предварительная оценка генетического груза (в летальных эквивалентах) по данным кровнородственных браков.— «Генетика», 1974, № 11, с. 157—161.
- Даниэлов М. Б. Эмпирический риск заболевания олигофренией для sibсов пробандов-олигофренов в популяции с высоким уровнем инбридинга.— «Генетика», 1975, № 11, с. 121—127.
- Даниэлов М. Б. Кровнородственный анализ олигофрений.— «Генетика», 1976, № 4, с. 130—135.
- Дручинина В. С. Некоторые генетические аспекты умственной отсталости.— В кн.: Труды 6-го Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. Т. 3. М., 1975, с. 356.
- Дыбан А. П. Очерки патологической эмбриологии человека. М., «Медгиз», 1959, с. 320.
- Иваницкий А. М. Нейрофизиологический анализ врожденных поражений мозга. М., «Наука», 1966, с. 252.
- Конюхов Б. В. Генетический контроль морфогенеза.— «Успехи совр. биол.», 1975, т. 80, № 2, с. 185—203.
- Лебедев Б. В. Фенилкетонурия у детей. Дисс. докт. М., 1970.
- Лебедев Б. В., Блюмина М. Г. Фенилкетонурия у детей. М., «Медицина», 1972, с. 159.
- Леденев Б. А. Роль наследственных и экзогенных факторов в происхождении олигофрении.— Дис. канд. М., 1970.
- Лекции по медицинской генетике. Под ред. А. А. Прокофьевой-Бельговской и В. П. Эфроимсона.— М., «Медицина», 1974, с. 359.
- Лурье И. В., Лазюк Г. И., Гуревич Д. Б. Медико-генетическое консультирование лиц с периферическими инверсиями.— «Генетика», 1974, № 6, с. 136—141.
- Маккьюсик В. А. (McKusick V. A.). Наследственные признаки человека. Пер. с англ. М., «Мир», 1976, с. 683.
- Максимова С. П. Выявление и лечение фенилкетонурии у детей в условиях работы городского медико-генетического отделения. Дис. канд. М., 1974.
- Маринчева Г. С. Генетика олигофрений.— В кн.: Лекции по медицинской генетике. М., «Медицина», 1974, с. 212—222.
- Меерсон Е. М. Некоторые данные клинко-генеалогического изучения эпифизарных дисплазий.— В кн.: Материалы 1-й Всесоюзной конференции по медицинской генетике. М., 1975, с. 149—151.
- Мелехов Д. Е. Вопросы систематики олигофрений в свете задач социально-трудовой адаптации больных.— В кн.: Проблемы олигофрении. М., 1970, с. 19—27.
- Методические рекомендации по выявлению наследственных болезней обмена. М., 1973.
- Морозов В. Н. Распределение близнецов среди различных групп психических болезней.— В кн.: Материалы научной конференции молодых ученых Института медицинской генетики АМН СССР. М., «Медицина», 1972, с. 17—18.
- Нейфах С. А., Шапошников А. М. Биохимико-генетические представления о фенилпировиноградной олигофрении.— «Журн. невропатол. и психиатр.», 1965, № 7, с. 1104—1113.
- Нейфах С. А., Шапошников А. М. Выявление гетерозиготных носителей гена фенилкетонурии.— В кн.: Материалы 5-го Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. Т. 3. М., 1969, с. 53—56.
- Патрушев О. В., Ворошилин С. И. Семейные аминокислотурии при нарушении обмена соединительной ткани ■ психиатрической кли-



- нике.— В кн.: Труды 6-го Всесоюзн. съезда невропатологов и психиатров». М., 1975, т. 3, с. 511.
- Певзнер М. С. Дети-олигофрены. М., Изд-во АПН РСФСР, 1959, с. 485.
- Певзнер М. С. Этиопатогенез ■ классификация олигофрений.— В кн.: Клинико-генетические исследования олигофрении. М., «Педагогика», 1972, с. 3—21.
- Полуколичественный микробиологический метод определения содержания свободных аминокислот в моче ■ крови у детей.— В кн.: Вопросы физиологии ■ патологии обмена веществ в детском возрасте. М., 1970, с. 22—30. Авт.: Н. А. Абросимова, Л. А. Сиванова, З. М. Марченко и др.
- Райская М. М. Клинико-психопатологическое изучение детей и подростков с аномалиями ■ системе половых хромосом (синдром Клейнфельтера).— В кн.: Клинико-генетические исследования в олигофрении. М., «Педагогика», 1972, с. 22—62.
- Рахальский Ю. Е., Сировский А. А. О типах психических нарушений при синдромах Клейнфельтера и Шерешевского—Тернера у взрослых.—«Журн. невропатол. и психиатр.», 1969, № 3, с. 407—410.
- Репина М. А., Таганов И. М. Течение беременности при внутриутробной патологии плода.—«Журн. акуш. и гин.», 1968, № 9, с. 43—49.
- Рыбакова Е. П. Диетотерапия при фенилкетонурии у детей раннего возраста. Дис. канд. М., 1975.
- Светлов П. Г. Проблемы патогенеза наследственных и ненаследственных нарушений нормы развития ■ свете общих закономерностей онтогенеза.—«Вестн. АМН СССР», 1962, № 11, с. 13—18.
- Ситниченко Е. И. Биохимический полиморфизм фенилкетонурии. Дис. канд. М., 1974.
- Стивенсон А., Дэвисон Б. (Stivenson A., Davison B.). Медико-генетическое консультирование. Пер. с англ. М., «Мир», 1972.
- Сухарева Г. Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. М., «Медицина», 1965, с. 333.
- Сухарева Г. Е. Основные направления ■ современном учении об олигофрении.— В кн.: Проблемы олигофрении. М., 1970, с. 7—18.
- Сухарева Г. Е. К вопросу о критериях диагностики олигофрении у детей.—«Журн. невропатол. ■ психиатр.», 1972, № 9, с. 1342—1347.
- (Сухарева Г. Е.) Suchareva G. E. The problem of the classification of mental retardation.— In: classification of mental retardation.— «Suppl. Am. J. Psychiat.», 1972, v. 28, № 11, p. 29—33.
- Уотсон Дж. (Watson J.) Молекулярная биология гена. Пер. с англ. М., «Мир», 1967, с. 461.
- Харрис Г. (Harris G.) Основы биохимической генетики человека. Пер. с англ. М., «Мир», 1973, с. 327.
- Эфроимсон В. П. Введение в медицинскую генетику. М., «Медицина», 1968, с. 395.
- Явкин В. М. Семейные формы олигофрении. Ташкент, «Медицина», 1974, с. 131.
- A cytogenetic survey of 14.069 newborn infants. I. Incidence of chromosome abnormalities.— «Clin. Genet.», 1975, v. 8, N 4, p. 223—243. Aut.: J. L. Hamerton, N. Canning, M. Ray, S. Smith.



- A psychiatric-psychological study of patients with the XYY syndrome found outside of institutions.—«Acta psychiat. scand.», 1973, v. 49, N 2, p. 159—168. Aut.: J. Nielsen, A. L. Christensen, J. Schultz-Larsen e. a.
- A third allele of the phenylalanine hydroxylase locus in mild phenylketonuria (hyperphenylalaninemia).—«Lancet», 1968, N 1, p. 114—117. Aut.: L. I. Woolf, B. L. Goodwin, W. I. Cranston e. a.
- Atypical phenylketonuria in seven year-old profoundly retarded girl.—«Neurology» (Minneapolis), 1968, v. 18, N 3, p. 310—311. Aut.: G. H. Cohn, E. M. Ouellette, H. W. Moser e. a.
- Bartholmé K. A new molecular defect in phenylketonuria.—«Lancet», 1974, N 7896, p. 1580.
- Berg J. M., Kirman B. H. The mentally defective twin.—«Brit. med. J.», 1960, N 1, p. 1911—1915.
- Berger R. La fréquence des aberrations chromosomiques constitutionnelles.—«J. Génét. Hum.», 1975, 23 suppl., p. 42—49.
- Beutler E. Screening for galactosemia: studies of the gene frequencies for galactosemia and the Duarte variant.—«Israel. J. med. Sci.», 1973, v. 9, p. 1323—1329.
- Blehova B., Pazoutova N., Milunicova A. A new approach to the treatment of mucopolysaccharidoses by plasma and leucocytes transfusions.—«Plzen. lék. sb.», 1973, Suppl. 31, p. 187—189.
- Böök J. A., Schut J. W., Reed S. C. A clinical and genetical study of microcephaly.—«Am. J. Ment. Defic.», 1953, N 57, p. 637—660.
- Brunesky Z., Vesela V. The genetics of mental retardation.—«Plzen. lék. sb.», 1973, Suppl. 31, p. 79—83.
- Carr D. Chromosomal errors and development.—«Am. J. Obstet. Gynec.», 1969, v. 104, N 3, p. 327—347.
- Carter C. O. Nature and distribution of genetic abnormalities.—«J. Biosocial Sci.», 1973, v. 5, N 2, p. 261—272.
- Cavanagh J. B. The brain in unclassified mental retardation. Edinburgh—London, 1972, N 1, p. 1—333.
- Chase G. A., McKusick V. A. Controversy in human genetics: founder effect in Tay-Sachs disease.—«Amer. J. Human Genet.», 1972, v. 24, N 3, p. 339—340.
- Colchester revisited. A genetic study of mental defect.—J. Med. Genet. 1977, v. 14, N 1, p. 1—9. Aut: N. E. Morton, D. C. Rao; H. Land-Brown et al.
- Consanguinity analysis in Israeli Mental Retardates.—Am. J. Hum. Genet., 1977, v. 29, N 4, p. 339—349. Aut: H. Costeff, B. E. Cohen, L. Weller, D. Rahman.
- Daniell W., Higgins J. Biochemical and genetic investigation of the de Lange syndrome.—«Am. J. Dis. Child.», 1971, v. 121, N 5, p. 401—405.
- Detection of hepatic phenylalanine-4-hydroxylase in classical phenylketonuria.—«Proc. Nat. Acad. Sci. USA», 1973, v. 70, N 2, p. 552—556.
- Dejmek J., Preiss J. Věk rodící v etiologii genetických poruch.—«Cas. lék. česk.», 1974, v. 113, N 21—22, p. 666—672.
- Dufau M., Weinstein R., Kliman B. Biochemical studies in a patient with chromatin-negative Klinefelter's syndrome.—«Clin. Chim. Acta», 1969, v. 25, N 3, p. 389—393.
- Encephalopathie avec troubles du métabolisme des purines. Observation familiale.—«Press méd.», 1968, v. 76, N 49, p. 2333—2336. Aut.: D. Rosenberg, P. Monnet, J. Mamelie e. a.



- Engels H. J. Oligophrenie kombiniert mit Cataracta Congenita. Beitrag zur Stoffwechselanomalie des Sjögren-Syndroms.—«Arch. Psychiat. Nervenkr.», 1966, Bd 208, N 1, S. 91—106.
- Evidence for autosomal-recessive form of cleidocranial dysostosis.—«Clin. Genet.», 1975, v. 8, N 1, p. 20—29. Aut.: R. M. Goodman, F. Tadmor e. a. A. Zaritsky.
- Fitzgerald P. H. A mechanism of X-chromosome aneuploidy in lymphocytes of aging women.—«Humangenetik», 1975, v. 28, N 2, p. 153—158.
- Freire-Maia A., Freire-Maia D., Morton N. E. Sex-effect on intelligence and mental retardation.—«Behav. Genet.», 1974, v. 4, N 3, p. 269—272.
- Friedman P. A., Kaufman S., Kang E. S. Nature of the molecular defect in phenylketonuria and hyperphenylalaninemia.—«Nature», 1972, v. 240, N 5377, p. 157—159.
- Garron D. C., Lindsten J. Sex ratio among normal sibs of persons with Turner's syndrome.—«Clin. Genet.», 1974, N 5, p. 406—413.
- Haggerty D. F., Young P. L., Buese J. V. A tyrosine-free medium for the selective growth of cells expressing phenylalanine hydroxylase activity.—«Develop. Biol.», 1975, v. 44, N 1, p. 158—168.
- High frequency of cystinuria among Jews of Libyan origin.—«Hum. Hered.», 1974, v. 24, N 5, p. 568—572. Aut.: A. Weinberger, O. Sperling, M. Rabinovitz e. a.
- Humangenetik. Frequency of Inborn Errors of Metabolism, especially PKU, in some representative newborn screening centers around the World (review), 1975, v. 30, N 4, p. 273—286.
- Hydrocéphalie congénitale et anomalie bilatérale des pouces: syndrome malformatif lié au chromosome X.—«Pédiatrie», 1971, v. 26, N 4, p. 365—378. Aut.: R. Gilly, J. Cotton, S. Farouz.
- Imaizumi Y. Statistical analysis on anencephaly, spina bifida and congenital hydrocephaly in Japan.—«Jap. J. Hum. Genet.», 1974, v. 19, N 2, p. 115—135.
- Imaizumi Y., Shinozaki Y., Aoki H. Inbreeding in Japan: Results of a nation-wide study.—«Jap. J. Hum. Genet.», 1975, v. 20, N 2, p. 91—107.
- Inhibition of intestinal absorption of phenylalanine by phenylalaninol.—«J. Biochem.», 1975, v. 78, N 2, p. 269—275.—Aut.: K. Shimomura, T. Fukushima, T. Danno, K. Matsumoto e. a.
- Jensen-Jazbutis G. T. Clinical-anatomical study of microcephalia vera.—«J. Hirnforsch.», 1970—1971, Bd 12, N 4—5, S. 287—305.
- Joshia G. E. The genetic component in mentally retarded South Indian children.—«J. Christ. med. Ass. India.», 1975, v. 50, N 1, p. 11—18.
- Kelley W. N., Meade J. C. Studies on hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase in fibroblasts from patients with the Lesch-Nyhan syndrome.—«Biol. Chem.», 1971, v. 246, N 9, p. 2953—2958.
- Kelly S., Dzierwa C., Baswell D. Another biochemical variant of galactosemia.—«Exp. a. Molec. Path.», 1968, v. 9, N 1, p. 23—26.
- Kim Y. J., Rosenberg L. E. On the mechanism of pyridoxine responsive homocystinuria. II. Properties of normal and mutant cystathionine- $\beta$ -synthetase from cultured fibroblasts.—«Proc. Nat. Acad. Sci. USA», 1974, v. 71, N 12, p. 4821—4825.
- Kirman B. H. The mentally handicapped child. London, 1972, 240 p.



- Kishimoto K. Preliminary report of activities of the consanguinity study group of science council of Japan.—«Eugen. Quart.», 1962, N 9, p. 5—13.
- Kloepfer H. W., Platon R. V., Hansche W. J. Manifestation of recessive gene for microcephaly in a population isolate.—«J. Genet. Hum.», 1964, N 13, p. 52—59.
- Komai T., Kishimoto K., Ozak Y. Genetic study of microcephaly based on Japanese material.—«Am. J. Hum. Genet.», 1955, N 7, p. 51—65.
- Kutter D., Humbel R., Metz H. Fetale Hirnschäden bei mütterliche heterozygoter Phenylketonurie.—«Med. Klin.», 1970, Bd 65, N 14, S. 653—656.
- Lange C. de. Sur un type nouveau du dégénération (typus Amstelodamensis).—«Arch. Méd. Enf.», 1933, N 36, p. 713—719.
- La nostra esperienza nel campo delle mucopolisaccaridosi. Contributo clinico, primi risultati terapeutici.—«Minerva Pediat.», 1975, v. 27, N 9, p. 541—547. Aut.: G. Segni, O. Ranno, P. Scatena, D. Valeri.
- Laplante M., St-Laurent J. La recherche des bases biochimiques des syndromes schizophréniques (un revue) —«Brux. méd.», 1974, v. 54, N 5, p. 283—295.
- Laurent J. L. Les morphodysplasies (ou malformations d'organes). «Rev. Prat.», 1974, v. 24, N 39, p. 3431—3444.
- Lenz W. Enzyme in der medizinischen Genetik.—«Wien. klin. Wschr.», 1971, Bd 83, N 20, S. 348—353.
- Lesch-Nyhan syndrome: evidence for abnormal adrenergic function; —«Science», 1974, v. 186, N 4167, p. 934—935. Aut.: R. Rockson, R. Stone, M. van der Weyden, W. Kelley.
- Les syndromes orofacio-digitaux. «Lille méd.», 1970, v. 15, N 6, p. 917—930. Aut.: R. Walbaum, E. Maillard, M. Donazzan e. a.
- Menkes J., Hurst P. L., Graig J. M. A new syndrome: progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance.—«Pediatrics», 1954, N 14, p. 462—466.
- Milstien S., Kaufman S. Production of antibodies to sheep liver dihydropteridine reductase: characterization and use to study the enzyme defect in a variant form of phenylketonuria.—«Biochem. biophys. Res. Commun.», 1975, v. 66, N 2, p. 475—481.
- Minami R., Olek K., Wardenbach P. Statistical evaluation of ■ new method to detect carriers of phenylketonuria.—«Humangenetik», 1975, v. 29, N 2, p. 151—154.
- Morton N., Crow J., Muller H. An estimate of mutational damage in man from data on consanguineous marriages.—«Proc. Nat. Acad. Sci.», 1956, N 42, p. 856—863.
- Morton N. E. The mutational load due to detrimental genes in man.—«Am. J. Hum. Genet.», 1960, v. 12, p. 348—353.
- Morton N. E. Morbidity of children from consanguineous marriages.—«Progr. Med. Genet.», 1961, N 1, p. 261—291.
- Myrianthopoulos N. C., Naylor A. F., Aronson S. M.—Founder effect in Tay-Sachs disease unlikely.—«Am. J. Hum. Genet.», 1972, v. 24, N 3, p. 341—342.
- Neuhäuser G. Hydrocephalus durch Aquäduktstenose recessivgeschlechts gebunden vererbt.—«Hippokrates», 1975, Bd 46, N 3, S. 394—395.
- Nielsen J., Perbol O. Autopsy of patients with Klinefelter's syndrome.—«Danish med. Bull.», 1969, v. 16, N 1, p. 10—15.



- Nielsen J. Criminality among patients with Klinefelter's syndrome and XYY-syndrome.—«Brit. J. Psychiat.», 1970, v. 117, N 539, p. 365—369.
- Nielsen J., Sillesen I. Incidence of chromosome aberrations among 11 148 newborn children.—«Humangenetik», 1975, v. 30, N 1, p. 1—12.
- Older paternal age and fresh gene mutation: data on additional disorder.—«J. Pediat.», 1975, v. 86, N 1, p. 84—88. Aut.: K. L. Jones, D. E. Smith, A. S. Harvey e. a.
- Paine R. S. Evaluation of familial biochemically determined mental retardation in children with special reference to aminoacidurie.—«New Engl. J. Med.», 1960, N 262, p. 658—665.
- Pena S. D. J., Shokeir M. H. K. Autosomal recessive cerebro-oculofacio-skeletal syndrome (COFS).—«Clin. Genet.», 1974, v. 5, N 4, p. 285—293.
- Penrose L. S. Biology of mental defect. London, 1963, 220 p.
- Phenylketonuria due to a deficiency of dihydropteridine reductase.—«Engl. J. Med.», 1975, v. 293, N 16, p. 785—790.
- Population cytogenetic investigation of newborns in Moskow.—«Humangenetik», 1974, v. 22, N 2, p. 139—152. Aut.: H. П. Бочков, H. П. Кулешов, A. H. Чеботарев. (N. P. Bochkov, N. P. Kuleshov, A. N. Chebotarev e. a.)
- Pränatale Hirnschädigungen bei mütterlicher unbehandelter Phenylketonurie.—«Zbl. Gynäk.», 1975, N 97, S. 905—917. Aut.: W. H. Peters, H. Lubs, G. Machill e. a.
- Powers W. R. Twin pregnancy. Complications and treatment.—«Obstet. a. Gynec.», 1973, v. 42, N 6, p. 795—808.
- Quazi Q. H., Reed T. E. A problem in diagnosis of primary versus secondary microcephaly.—«Clin. Genet.», 1973, N 4, p. 46—52.
- Quazi Q. H., Reed T. E. A possible major contribution to mental retardation in the general population by the gene for microcephaly.—«Clin. Genet.», 1975, v. 7, N 2, p. 85—90.
- Reed E. W., Reed S. C. Mental retardation: a family study. Philadelphia — London, 1965, 150 p.
- Robert J. M. Histoire naturelle des maladies d'origine genetique.—«Rev. Prat.», 1974, v. 24, N 39, p. 3421—3430.
- Roberts D. F. Incest, inbreeding and mental abilities.—«Brit. med. J.», 1967, N 5575, p. 336—337.
- Rubinstein J., Taybi H. Broad thumbs and toes and facial abnormalities.—«Am. J. Dis. Child.», 1963, N 105, p. 588—608.
- Saugstad L. F. Frequency of phenylketonuria in Norway.—«Clin. Genet.», 1975a, v. 7, N 1, p. 40—51.
- Saugstad L. F. Antropological significance of phenylketonuria.—«Clin. Genet.», 1975b, v. 7, N 1, p. 52—61.
- Schull W., Neel J. The effects of parental consanguinity and inbreeding in Hirado (Japan).—«Am. J. Hum. Genet.», 1972, N 2, p. 425—453.
- Seemanova E. Odhad latentni geneticke zateze z vysledku vysetreni 149 deti z incestu.—«Čs. Pediat.», 1970, v. 25, N 2, p. 70—74.
- Simpson N. E., Brisenden J. E. The Rubinstein.—Taybi syndrome. Familial and dermatoglyfic data.—«Am. J. Hum. Genet.», 1973, N 25, p. 225—229.
- Sjögren T. Die juvenile amaurotische Idiotie: klinische und erblichkeitsmedizinische Untersuchungen. — «Hereditas», 1931, Bd 14, S. 197—429.



- Sjögren T., Larsson T. Oligophrenia in combination with congenital ichtiosis and spastic disorders. A clinical and genetical study.— «Acta psychiat. scand.», 1957, Suppl. 1, v. 1133, p. 1—112.
- Tanaka K. Possible effects of maternal inbreeding on congenital abnormalities and mental retardation in man.— «Jap. J. Hum. Genet.», 1972, v. 16, N 3, p. 170—181.
- Tay-Sachs disease: high gene frequency in a non-jewish population.— «Am. J. Hum. Genet.», 1975, v. 27, N 3, p. 287—291. Aut.: T. E. Kelly, G. A. Chase, M. M. Kaback e. a.
- Thalhammer O. Histidinemie: biochemische Anomalie oder Krankheit?— «Wschr. Kinderheilk.», 1973, Bd 121, N 5, S. 201—204.
- The Roberts syndrome.— «Clin. Genet.», 1974, N 5, p. 11—16, Aut.: M. V. R. Freeman, D. W. Williams, R. N. Schimke.
- Thiamine-responsive maple-syrup-urine disease. — «Lancet», 1971, N 7694, p. 310—412. Aut.: C. R. Scriver, C. L. Clow, S. Mackenzie, E. Delvin.
- The XYY syndrome: reality or myth? — «Clin. Genet.», 1974, v. 5, N 5, p. 387—394. Aut.: B. Noel, J. Duport, Revie D. e. a.
- Trimble B. K., Doughty J. H. The amount of hereditary disease in human populations.— «Ann. Hum. Genet.», 1974, v. 38, N 2, p. 199—223.
- Turner G., Turner B. X-linked mental retardation.— «J. med. Genet.», 1974, v. 11, N 2, p. 109—113.
- Variability of the Lange syndrome: report of 3 cases and genetic analysis of 54 families.— «J. Pediat.», 1969, N 75, p. 853—858. Aut.: H. D. Pashayan, D. Whelen, S. Guttman e. a.
- Warkany J. Congenital malformations. Notes and Comments. Chicago, Year Book Med. Publ., 1971.
- Willer B. H. Phases in embryonic development.— «J. Cell a. Comp. Physiol.», 1954, v. 43, Suppl. 1, p. 307—317.
- Wortis J. Mental retardation and developmental disabilities. New York — London, 1973.
- X-chromosomal recessive microcephaly with epilepsy, spastic tetraplegia and absent abdominal reflexes. New variety of «Paine-syndrome». — «Humangenetik», 1973, N 20, p. 113—117. Aut.: E. Seemanova, L. Lesny, J. Hyánek e. a.

часть II  
ГЕНЕТИКА ПО

ГЛАВА VII.  
ГЕНЕТИКА ШИЗО

Блестящие исс  
вую очередь А.  
значение лока  
мышления. Раб  
цистов, таких,  
жневский, С. Н  
как и серия к  
шизофрении (с  
бельное проявл  
zophrenia, 1968  
чатое С. С. Ч  
зарубежными  
когда-то почти  
вым (1927, 1929  
мутации на пра  
ставили возмож  
никновение в ме  
ма (В. П. Эфро  
лярной генетики  
данных популяц  
генетики, психиа  
но по-новому по  
вые пути ее изу  
скором будущем.  
Поскольку ис  
френию подробн  
вой главе книги  
здесь лишь крат  
сификации. А. В  
решотров этой  
щему в советско  
«единый психоз»



## Часть II

# ГЕНЕТИКА ПСИХОЗОВ И ЭПИЛЕПСИЙ

## ГЛАВА VII.

### ГЕНЕТИКА ШИЗОФРЕНИИ

Блестящие исследования отечественных ученых, ■ первую очередь А. С. Шмарьяна и А. Р. Лурия, вскрыли значение локальных процессов в функционировании мышления. Работы невропатологов и психиатров-клиницистов, таких, как К. Леонгард, Э. Слейтер, А. В. Снежневский, С. Н. Давиденков, Г. Е. Сухарева, и их школ, как и серия классических близнецовых исследований шизофрении (см. далее), установили низкое и переменное проявление шизофренического генотипа (Schizophrenia, 1968). Развитие популяционной генетики, начатое С. С. Четвериковым и его отечественными ■ зарубежными последователями, ■ также прошедшее когда-то почти незамеченным открытое Б. Л. Астауровым (1927, 1929, 1930) явление независимого проявления мутации на правой и левой половине организма предоставили возможность для последующих обобщений. Проникновение в механизмы балансируемого полиморфизма (В. П. Эфроимсон, 1968, 1970), в глубины молекулярной генетики и, главное, междисциплинарный синтез данных популяционной ■ молекулярной генетики, нейрогенетики, психиатрической генетики позволили совершенно по-новому понять загадку шизофрении и указать новые пути ее изучения, подающие надежду, пусть не ■ в скором будущем, найти каузальные пути ее лечения.

Поскольку историческое развитие воззрений на шизофрению подробно изложено А. В. Снежневским в первой главе книги «Шизофрения» (1972), мы ограничимся здесь лишь кратким рассмотрением принципов ее классификации. А. В. Снежневский после многократных пересмотров этой проблемы пришел к ныне господствующему в советской психиатрии выводу, что существует «единый психоз», но шизофрению следует различать по



трем основным формам течения: непрерывно текущая, рекуррентная и приступообразно-прогредиентная (Р. А. Наджаров — см. Снежневский, 1972). В свою очередь каждая из этих форм может подразделяться. Так, например, непрерывная делится по степени прогредиентности, соотношению негативных и позитивных симптомов болезни. Сюда относится вяло протекающая шизофрения (псевдоневротическая, паранойяльная), прогредиентная (параноидная), злокачественно текущая юношеская шизофрения. Рекуррентная шизофрения с ее этапами прямого и обратного развития приступа и рядом вариантов течения занимает промежуточное место между непрерывной и приступообразно-прогредиентной (шубообразной); клинически она крайне разнообразна и расчленяется по степени прогредиентности процесса. Продуктивные симптомы при детской шизофрении соответствуют таковым у взрослых (М. С. Вроно, 1971). На приведенной выше чисто феноменологически-клинической классификации, видимо, вполне соответствующей требованиям клинической психиатрии, базируется огромное количество исследований различных комбинаций симптомов и синдромов.

Иной характер носит классификация шизофрении, разработанная Leonhard (1968). Она будет гораздо подробнее и конкретнее рассмотрена далее в качестве основы генетико-локалистической теории механизмов шизофрении, здесь же мы отметим, что Leonhard основывается на главенствующих симптомах или синдромах и на конечном состоянии. Противопоставляя друг другу систематические ■ несистематические шизофрении, Leonhard видит их единственную общность в том, что обе они приводят к дефекту. Но систематические приводят к дефекту постепенно, прогредиентно, тогда как несистематические шизофрении дают ремиссии или периодичны, даже биполярны, имея своих аналогов в циклоидных психозах. Комбинированно-систематические шизофрении характеризуются, по Leonhard, гораздо большей отягощенностью, чем систематические, и хотя автор считает свои наблюдения над этой группой предварительными, он и здесь ориентируется на дефектные состояния, развившиеся спустя много лет после начала болезни. По его мнению (Leonhard, 1968), можно выделить следующие комбинированно-систематические формы шизофрении:

1. Комбинированно-систематическая шизофрения, протекающая из...  
им форм...  
нетическая...  
дословные...  
намного...  
ских боль...  
допустить...  
пимально ин...  
2. Комбинированно-систематическая шизофрения, протекающая...  
блюдается...  
основных ф...  
гих случаях...  
шло «ходом...  
дителей или...  
3. Комбинированно-систематическая шизофрения, протекающая...  
Здесь также...  
новых форм...  
больных, у...  
с фантастич...  
при простых...  
данных, при...  
же комбина...  
ванием «ходо...  
То, что и...  
проводятся...  
характеру п...  
ся, как буде...  
этиологическ...  
привязать эти...  
стку мозга, к...  
статком являе...  
тика, которую...  
начальном пер...  
вторичными на...  
Кризис экзогенной шизофрении...  
В последние...  
сильных психот...  
изменила свои...  
ных, оставаясь...



1. Комбинированно-систематические кататонии слагаются из попарных сочетаний шестикратно описываемых им форм непериодических кататоний, например проскинетическая и манерная кататония. Существенно, что родословные здесь достаточно единообразны и в то же время намного более отягощены, чем у простых систематических больных. «Ни в одном случае не было оснований допустить, что заболевание сибса воплощало принципиально иную картину, чем у пробанда».

2. Комбинированно-систематические гебефрении. Наблюдается приблизительно попарное сочетание шести основных форм (это удалось наблюдать автору в немногих случаях); добавим от себя, что наследование здесь шло «ходом коня», т. е. от больного сибса здоровых родителей или дедов — бабок.

3. Комбинированно-систематические парафрении. Здесь также наблюдается попарное сочетание шести основных форм парафрении, например описываются трое больных, у которых сочеталась ипохондрическая форма с фантастической; в отличие от скудности родословных при простых систематических поражениях здесь много данных, причем у больного родича часто наблюдается та же комбинация, что и у пробанда, с нередким наследованием «ходом коня».

То, что и основная и более подробная классификация проводятся Leonhard не по типу течения болезни, а по характеру поражения — синдромологически, оказывается, как будет показано ниже, чрезвычайно важным для этиологически-генетического подхода, так как позволяет привязать эти формы к определенному пораженному участку мозга, к определенным полям действия гена. Недостатком является то, что ускользает исходная симптоматика, которую мог бы раскрыть сам больной в самом начальном периоде заболевания, еще не затемненном вторичными наслоениями.

### **Кризис экзогенных теорий развития шизофрении**

В последние десятилетия благодаря появлению очень сильных психотропных средств шизофрения значительно изменила свои проявления. Гораздо большая часть больных, оставаясь на поддерживающем лечении, возвра-



щается в семью, к труду. Мало «безумных» больных, опасных для себя ■ окружающих.

Однако шизофрения нередко остается тяжелым бременем для больного, его родственников и для общества.

Начинается она обычно в молодом возрасте, и нередко время пребывания в больнице может достигать нескольких лет и даже десятилетий. Эта болезнь была и в значительной мере остается загадкой, хотя не только ее описанию и лечению, но и этиологии посвящена неисчерпаемая литература.

Здесь будут освещены лишь основные статьи и направления исследовательской мысли.

Семейность шизофрении всегда бросалась в глаза. Ее принципиальное нозологическое отличие от маниакально-депрессивного психоза и от депрессий тоже давно уже не вызывало сомнений. Многочисленные родословные, а также данные о гораздо более частом заболевании однояйцевого близнеца — партнера пробанда по сравнению с двуяйцевым партнером давно показали роль генетических факторов. Хотя исследования, окончательно исключившие роль социальной преемственности в передаче болезни, были проведены лишь в последние годы, уже столетия назад огромная роль наследственного предрасположения не вызывала сомнения у большинства психиатров, знакомых с генетикой. Однако аномальный генотип давно представлялся необходимым, но недостаточным фактором для развития болезни.

Естественная реакция на нацизм, который объяснял все социальные беды расово-генетическими особенностями, привела к уходу в другую крайность — объяснению всех психических заболеваний и особенностей факторами макро- ■ микросреды: воспитанием, травмами плода, социогенными и психогенными факторами, т. е. средовыми факторами ■ самом широком смысле этого слова. Высказывались соображения, по которым семейность заболевания являлась следствием болезни одного из заболевших, индуцировавшей заболевание других членов семьи. То обстоятельство, что в семье наблюдалось довольно четкое разделение на больных и не больных, объясняли тем, что в первом случае субъект «идентифицирует» себя с больным родителем, родственником или сибсом, во втором случае — со здоровым.

Чрезвычайно привлекательной представлялась психодинамическая идея Bleuler (1968), по которой шизоид-

ность  
больно  
тем фа  
генно,  
прогре  
дальне  
к конф  
Однако  
не чаще  
не так  
Bleuler  
singer  
По дан  
ности Р  
как сиг  
стема п  
падении  
характе  
теория  
Такая  
подлин  
не толь  
приемы  
телем,  
венник  
нией. Н  
табл. 18

Шизо  
и приемн

Karlsson  
(8 пробан

Heston  
(22 проба

Kety с  
(33 проба

При м  
в знамена



ность и интроверсия, столь частая среди родственников больного, является не только следствием генотипа, но тем фактором, который, закономерно усиливаясь психогенно, ведет еще с детства ко все большей изоляции, прогрессирующей утрате способности к контактам, а в дальнейшем, в возрасте половой зрелости и позже, — к конфликтным ситуациям, порождающим шизофрению. Однако «интровертные» дети заболевают шизофренией не чаще других детей, и наоборот, дети-«экстроверты» не так уж редко заболевают шизофренией. Гипотеза Bleuler была тщательно разработана Mednick и Schulsinger (1968) на детях женщин, больных шизофренией. По данным этих авторов, состояние повышенной тревожности раздвигает рамки воздействий, воспринимаемых как сигналы опасности, и эта самовозбуждающаяся система приводит к шизофреническому срыву, т. е. к тому падению аффективной и познавательной сферы, которая характерна для шизофрении. В настоящее время эта теория имеет скорее историческое значение.

Такая система воззрений существенно отвлекала от подлинного анализа этиологии шизофрении, но привела не только к исследованиям частоты развития болезни у приемышей и детей, рано разлученных с больным родителем, но и к изучению состояния биологических родственников тех приемышей, которые заболевали шизофренией. Некоторые иллюстративные данные приведены в табл. 18.

Т а б л и ц а 18

Шизофрения или родственные болезни среди биологических и приемных родственников больных пробандов или контрольных лиц

Авторы	Биологические родственники	% больных	Приемные родственники	% больных
Karlsson (1964) (8 пробандов)	6/23	26	0/28	0
Heston (1966) (22 пробанда)	5/47 (+9 социо- патов)	10,6	0/50 (+0 социо- патов)	0
Kety с соавт. (1968) (33 пробанда)	13/150	8,7	2/74	2,7

П р и м е ч а н и е. В числителе — число больных родственников, ■ знаменателе — общее число родственников.



Вопрос, не может ли больной родственник своим поведением психогенно индуцировать болезнь, был решен отрицательно работами Rosenthal с соавт. (1968), Kety с соавт. (1968) в Дании, Karlsson (1964) в Исландии, Neston (1966) в Англии. Они сопоставили частоту заболевания шизофренией у детей из шизофренических семей, рано принятых в биологически чужие семьи, с заболеваемостью родных детей в этих последних. Изучалась также заболеваемость шизофренией ■ тех семьях, из которых биологически происходили приемные дети, заболевшие шизофренией. Уже Neston, изучая детей, родившихся у женщин, госпитализированных по поводу шизофрении, и воспитанных почти с рождения в приютах или семьях родственников по линии отца, установил, что среди 40 таких детей оказалось 5 больных шизофренией и 4 умственно отсталых. Такие больные полностью отсутствовали среди 50 детей контрольной группы. В опытной группе оказалось также намного больше социопатов, невротиков и освобожденных от военной службы из-за расстройства поведения или по психиатрическим показателям.

Рухнула ■ психодинамическая гипотеза Bleuler с ее вариантами. Замкнутые в себе, склонные к абстрактному мышлению аутисты и шизоиды, хоть и происходят нередко из шизофренических семей, как раз шизофрениками не становятся. Они остаются своеобразными, не чуждыми странностей, но психически сохранными личностями.

Возвращаясь к психогенной теории шизофрении, надо отметить, что она «с порога» опровергается тем фактом, что война, бедствия и даже заключение в концентрационные лагеря не повышают частоту заболеваний. Ødegard (1971) обнаружил даже снижение частоты шизофрении во время второй мировой войны.

В отношении установления роли внешних факторов в развитии шизофрении можно было бы ждать решающего ответа на основе изучения дискордантных однояйцевых близнецов (ОБ), а также в результате сопоставления частоты заболеваемости второго партнера двуяйцевых близнецов (ДБ) и сибса. Однако фактические данные противоречивы. Kallmann (1953) на очень большом материале установил, что вероятность заболевания второго ДБ-партнера и сибса одинакова — 15 и 14%, несколько понижена она для сибса по данным Kringlen

(1968). — 8.1  
исследователи  
что касается  
большую за  
сой при рож  
дованиях; дан  
заболевший, бы  
серьезным, тре  
ким и упрямы  
проявление заб  
Совокупност  
цовых исслед  
ности заболева  
дителей, воспит  
к выводу, что д  
личие шизофрен  
обходимым, но  
только 40% одн  
банда. Как прав  
психиатров это  
провоцирующие  
они должны име  
скалось из виду,  
как близнецовая  
щий, например, ча  
ту шизофрении. Н  
ционными болезн  
В конечном сче  
новой массовой  
предрасположения  
не исключает возм  
среды в провокации  
наличии наследств  
смотрев гораздо более  
торов на вероятно  
(1971) пришел к вы  
ления от социаль  
ной. Однако причи  
как и ее каузально  
ные о снижении со  
дителей, тем более  
социального отбор  
рующийся внешн



(1968), — 8,1 и 5,2 соответственно, а по данным других исследователей, риск для sibса понижен еще больше.

Что касается дискордантных ОБ, то указания на бóльшую заболеваемость партнера с более низкой массой при рождении не подтвердились в дальнейших исследованиях; данные о том, что ОБ-партнер, впоследствии заболевший, был в детстве ведóмым, более сенситивным, серьезным, тревожным, подчиненным, зависимым, робким и упрямым, можно интерпретировать как раннее проявление заболевания, а не его причину.

Совокупность посемейных и в особенности близнецовых исследований, дополненных работами по вероятности заболевания шизофренией детей от больных родителей, воспитывавшихся в здоровых семьях, приводит к выводу, что для развития подлинной шизофрении наличие шизофренической наследственности является необходимым, но недостаточным фактором: заболевает только 40% однояйцевых партнеров заболевшего пробанда. Как правило, даже среди генетически мыслящих психиатров это порождало мнение, что реализующие, провоцирующие факторы нужно искать вне организма, они должны иметь экзогенную природу. При этом упускалось из виду, что такой рано травмирующий фактор, как близнецовая беременность, столь резко повышающий, например, частоту олигофрении, не повышал частоту шизофрении. Не удалось найти связь даже с инфекционными болезнями детства и юности.

В конечном счете роль социальных факторов как основной массовой причины превращения наследственного предрасположения в болезнь исключена. Однако это еще не исключает возможность существенной роли внешней среды в провокации отдельных случаев шизофрении при наличии наследственного предрасположения. Необходим гораздо более детальный анализ. Критически пересмотрев огромную литературу по влиянию внешних факторов на вероятность заболевания шизофренией, Näfner (1971) пришел к выводу, что зависимость частоты заболевания от социального уровня можно считать доказанной. Однако причина этой зависимости остается неясной, как и ее каузальное значение. Например, имеются данные о снижении социального градиента у здоровых родителей, тем более у больных родителей, т. е. о наличии социального отбора. Но какой-либо конкретный провоцирующий внешний фактор, приводящий к реализации



имеющегося наследственного предрасположения в болезнь, назвать не удалось. Этот итоговый негативный результат обширных исследований за многие десятилетия, также свидетельствует о том, что реализующий фактор имеет не экзогенный, ■ эндогенный характер.

Наличие социального отбора, по-видимому, бесспорно. Так, Ødegard (1971), приняв частоту шизофрении среди норвежских эмигрантов в штате Миннесота за 100, показал, что она составляет среди родившихся в этом штате 78, а в самой Норвегии — 59. Он упоминает о пониженной приспособляемости шизотимиков, их смелости ■ стремлению к независимости как об отрицательных и положительных характерологических свойствах, способствующих эмиграции, и заканчивает свой анализ выводом: «В то время, как мы этот социальный отбор считаем достоверным, прямое влияние внешней среды установить не удалось...» и «...психозы довольно резистентны к внешним условиям».

Мы вынуждены уделить внимание социальной динамике шизофрении, поскольку высказывалось предположение, по которому переход шизофренических семей и родов ■ менее обеспеченные прослойки населения, с их более высокой рождаемостью ведет за собой и более высокую плодовитость пораженных семей (Erlenmeyer-Kimling, 1966, 1968). Вызванное болезнью снижение социального уровня самих больных, как показывает статистика, все же не восстанавливало их плодовитости даже до  $\frac{2}{3}$  нормальной. Что же касается их родичей, здоровых носителей патологического генотипа, то снижение их социального уровня едва ли могло существенно способствовать распространению патологического генотипа. Дело в том, что дифференциальная рождаемость прослоек различной экономической обеспеченности — явление, начало которого имеет даже ■ Западной Европе лишь столетнюю давность; причем высокая плодовитость малоимущих частично уравнивалась высокой детской смертностью.

Наконец, что всего важнее, имущие классы всегда были очень малочисленны по сравнению с неимущими. Поэтому социальные сдвиги родственников вниз по социальной лестнице никак не могли компенсировать вымирание больных, по численности лишь раза в 2—3 уступавших здоровым гетерозиготам, к тому же зачастую шизоидам.

Между тем о сестер, дочерей и показало, что они притом благоприятной тяжести при наличии до предрасположения в развитии до. ная переменная, о быть, и решающую партнерами и меж с доминантно-моно. Несомненно, кр ся вовсе не в почти сификации форм ш ли, по начальным Речь идет о том, что вания шизофрении нологическому опис почти без попыток процесса. Создала сматривая психику совершенно отказал и психических расс рассматривается как поддающаяся анали К феноменологии ние шизофрении. М ния различных форм кам мозга просто са вестны различные ш ной эпилепсии; извест состояния возникают локализации опухолей добного синдрома. Дельгадо (1971) с бральную разработку и утверждает, что «в ции, индивиды можно вать, видоизменить и раздражения опреде экспериментально де сматривается как 7 Эфронсон в



Между тем одно исследование четырех однояйцевых сестер, дочерей по меньшей мере психопатического отца, показало, что они, хотя ■ выросшие ■ весьма сходных и притом благоприятных условиях, заболели шизофренией разной тяжести. Это могло бы привести к выводу, что при наличии достоверно идентичного наследственного предрасположения, при практически идентичных условиях развития должна существовать какая-то эндогенная переменная, определяющая очень большую, ■ может быть, и решающую долю различий между однояйцевыми партнерами и между заболевшими членами одной семьи с доминантно-мономерным типом наследования.

Несомненно, кризис учения о шизофрении заключается вовсе не в почти беспредельной разнголосоце в классификации форм шизофрении, по статусу ли, по течению ли, по начальным стадиям, по анамнезу или катамнезу. Речь идет о том, что клинические ■ психические исследования шизофрении в основном свелись к чисто феноменологическому описанию вариантов течения болезни, почти без попыток проникновения в сущность самого процесса. Создалась парадоксальная установка: рассматривая психику как целое, психиатрия по существу совершенно отказалась от изучения субстрата мышления ■ психических расстройств, т. е. мозга, который тоже рассматривается как черный ящик, как целостная, не поддающаяся анализу структура.

К феноменологии сводится ■ психологическое изучение шизофрении. Между тем необходимость привязывания различных форм шизофрении к конкретным участкам мозга просто самоочевидна: не только хорошо известны различные шизофреноподобные формы при височной эпилепсии; известно, что многие шизофреноподобные состояния возникают при опухолях мозга, причем от локализации опухоли четко зависит ■ тип шизофреноподобного синдрома.

Дельгадо (1971) определяет сознание как интрацеребральную разработку экстрацеребральной информации ■ утверждает, что «вегетативные и соматические функции, индивидуальные и психические реакции у человека и животных можно искусственно вызывать, поддерживать, видоизменять или подавлять путем электрического раздражения определенных отделов мозга». Но хотя это экспериментально доказано, шизофрения все еще рассматривается как болезнь, не имеющая конкретных мате-



риальных субстратов в определенных тканях мозга. Это игнорирование локализационно-системного принципа не согласуется с данными нейрофизиологии, свидетельствующими о четкой дифференцированности функций отдельных участков мозга. Например, при дистанционном возбуждении электрода, имплантированного в миндалину мозга, пациент становится злобным, враждебным, замахивается на экспериментатора, а ослабление и выключение тока возвращает его к норме — это мягкая личность, извиняющаяся за только что происшедшее буйство. Спонтанная активизация нейронов височной доли или некоторых других участков коры вызывает невероятную злобность, бешенство, агрессивность.

Несмотря на все механизмы интеграции, компенсации и многократного обеспечения одних выпавших функций другими, локальная функциональная дифференциация мозга обнаруживается самым четким образом.

Так, вирус бешенства, избирательно поражая лимбическую систему, вызывает у больного приступы ярости и страха. При приступе психомоторной эпилепсии оказывается пораженной та же лимбическая система. При возбуждении определенных участков мозга обезьян с вживленными электродами возникала эрекция или эякуляция у самцов; раздражение других участков вызывало жевание и слюноотделение; возбуждение особых же участков вызывало реакции страха, любопытства, агрессивно-оборонительную реакцию и т. д. Поражение вентромедиального ядра гипоталамуса, например, часто вызывает булимию (обжорство). Возбуждение септального участка прекращает психотическую злобность и состояние бешенства переходит в слезливо-эйфорическое.

Раздражительность часто является компонентом синдрома пременструальной напряженности. Одно из внутритюремых исследований следственных дел показало, что 62% преступлений женщин, связанных с насильственными действиями, произошли в пременструальную неделю. У пациентов с агрессивным поведением в прошлом дегидроандростерон вызывает особую раздражительность и приступы ярости. Кора надпочечников и щитовидная железа участвуют в синдроме стресса, и дисфункция той или иной из этих эндокринных желез также вызывает повышенную раздражительность.

Сам  
ничуть  
сивнос  
ние а  
ведени  
Н.  
о псих  
Она пи  
литера  
мозгом  
деятел  
к ней с  
подобн  
билизу  
мулиру  
обеспеч  
критиче  
предста  
особенн  
сил, чем  
пленкой  
отрыва  
страта»  
логичес  
человек  
ным и  
от проц  
**Введение**  
Следует  
которой  
вропатол  
объяснен  
обходим  
лирующ  
генетике  
объяснен  
рые нако  
рия долж  
стороны,  
ния, а с  
фикации  
Иллюс  
ложения  
7\*



Само собой разумеется, что эти конкретные факты ничуть не снижают роли социальных факторов в агрессивности, а лишь помогают понять, через какие внутренние аппараты эти социальные факторы определяют поведение.

Н. П. Бехтерева (1974) нашла для состояния вопроса о психической деятельности мозга деликатные оценки. Она пишет, что по физиологической и психологической литературе, «психическая деятельность обеспечивается мозгом в целом...» «Действительно, сложная психическая деятельность есть результат активности или готовности к ней очень многих отделов мозга. И в то же самое время подобная научная установка является по существу демобилизующей, обесценивая или, в лучшем случае, не стимулируя поиск структурно-функциональной организации обеспечения мозгом психической деятельности...» «На критический анализ полностью или частично ошибочных представлений ■ физиологии мозга потрачено, пожалуй, особенно в последние десятилетия, едва ли не больше сил, чем на создание чего-то позитивного...» «Под тонкой пленкой вербального материализма контурируются идеи отрыва психических функций от материального субстрата». «Отрицание возможности исследования физиологических коррелятов конкретных психических явлений человека неизбежно ведет к разрыву между материальным и идеальным, к отрыву психической деятельности от процессов, протекающих ■ мозге».

### **Введение в генетику шизофрении**

Следует констатировать, что шизофрения — болезнь, с которой сталкиваются десятки тысяч психиатров и невропатологов, — до сих пор не имеет теоретического объяснения. Формируя общую теорию шизофрении, необходимо отбросить множество ложных, но еще циркулирующих представлений, дать основные факты по ее генетике, сформулировать выводы и на их основе дать объяснение большинству тех клинических данных, которые накоплены в научной литературе. Вместе с тем теория должна указать новые пути исследования, с одной стороны, позволяющие проверить ее основные положения, а с другой — установить новые принципы классификации шизофрении.

Иллюстрированные на примере нервных болезней положения (Л. Г. Калмыкова, 1976) имеют универсальное



значение для клинической генетики. Они заставляют врача ориентироваться не на болезнь как таковую, а на ее конкретные семейные формы и пребывать в состоянии готовности к обнаружению под покровом клинически сходной симптоматики ■ разных семьях совершенно разных патологий.

Эвристическое значение принципа равновесия между мутационным процессом ■ отбором и принципа неисчерпаемой гетерогенности наследственных болезней можно проиллюстрировать анализом проблем нейрогенетических механизмов шизофрении. Общеизвестно, что, несмотря на высокую частоту ■ длительность течения этой болезни, на огромное количество сил, потраченных на ее изучение, до сих пор нет ясных представлений о ее исходных биохимических причинах, нозологических подразделениях ■ типе наследования, если не считать гипотезы полигенного наследования, которая, как будет видно, легко опровергается. Между тем примат давления мутационного процесса ■ неисчерпаемой гетерогенности ясно указывает на пути решения задачи. Достаточно четырех неоспоримых фактов:

1) частота шизофрении среди населения составляет 0,85%;

2) плодовитость шизофреников на протяжении столетий вдвое снижена против нормы;

3) вероятность заболевания сына или дочери больного составляет около 12%, а если из числа родителей исключить «фенокопии» (опухоли, ревматизм мозга), то около 14%;

4) частота конкордантности однояйцевого партнера при методически правильном сборе близнецовых данных равна 35—40%.

Вывод арифметически прост: на 14—15% заболевших шизофренией детей больного приходится полуторное или даже двойное количество детей, наследующих шизофренический генотип, но не болеющих. Таким образом, наследуют шизофренический генотип  $14\% + 21\% = 35\%$  детей больного. При мономерно доминантном наследовании ожидается унаследование у 50%. Следовательно, около или не менее 70% случаев шизофрении наследуется мономерно, аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью. Этот вывод очень важен потому, что доминантные болезни типа шизофрении неизбежно интенсивно отме-



таются отбором. А так как шизофренические генотипы, неполноэкспрессивные, например шизоидные, отнюдь не отличаются повышенной плодовитостью, то этот генотип, отменяясь отбором, может поддерживаться с высокой частотой только в результате новых мутаций. Как бы ни снижалось ранее предполагавшееся число генов человека из-за частичной полиплоидности (повторности) локусов (например, с 7 000 000 до 5 000 000 и даже еще на целый порядок ниже) из-за отнесения части генов к регуляторным, число которых неизвестно, и из-за всяких других гипотез, включая даже очень слабо обоснованные высказывания о наличии у человека всего 50 000 генов, факт возможности образования в рамках одного гена 1500 разных мутаций гарантирует астрономические числа генетически разных шизофрений, различных по полю действия гена (по анатомической локализации поражения, по затронутой структуре и функции). Предположение, что наличие шизофрении обуславливается в разных семьях, родах разными доминантно-номерными генами, приводит к выводу, что под сборным названием «шизофрения» объединяются заболевания, топографически, функционально ■ системно различно локализованные.

Как известно, вся дифференциация клеток, тканей и органов базируется на том, что ■ пространстве и времени строго детерминированно *активируются и инактивируются совершенно разные наборы генов*, — без этой преддетерминированной упорядоченности было бы *немыслимо сходство однойяцевых близнецов*. Отсюда ясно, что в бесчисленных функционально и топографически дифференцированных структурах и субструктурах мозга, ведающих разнообразнейшими компонентами мышления, в норме действуют совершенно разные гены, с несовпадающими функциями. Неотвратимость разложения шизофрении на множество генетически разных болезней неизбежна. Но общая теория шизофрении обязана объяснить не только межсемейные различия, но и ее низкую пенетрантность, внутрисемейную вариабельность течения болезни, возможность ремиссий и частое наличие олигофрении в семьях с шизофренией. Необходимо устранение различных более или менее широко распространенных представлений, не соответствующих фактам.

В качестве примера упрощенного подхода к генетике шизофрении представляет интерес рассмотрение данных Gaillon (1962), который обследовал все известные слу-



чаи шизофрении ■ Женева за полвека — с 1901 до 1950 г. — и пришел к выводу о рецессивности шизофрении с пенетрантностью гена около 76% и его частотой в популяции Женевы 0,19. Принимая период риска в пределах от 15 до 70 лет, он получил среднюю цифру риска для населения 1%. Автор изучил sibсов всех пробандов с шизофренией в пределах 10-летнего срока от начала заболевания пробанда и получил риск, равный 11,5%. При наличии сведений о семье пробандов получены несколько иные цифры: для sibсов пробандов риск составляет 14,7%, причем при здоровых родителях — 13,5%, а при одном больном родителе — 28,5%, риск для детей пробанда составил 17%.

Можно прежде всего поразиться огромной частоте (0,19) рецессивного гена. Женева — крупный европейский город, с населением, достигшим к началу века 100 000 человек, из которых, следовательно, более 36 000 должны были нести этот рецессивный ген. Каково же его распространение ■ Женевском кантоне и всей Швейцарии?

Надо напомнить об интенсивности отбора, на котором Гагоппе не останавливается. Поэтому уместно привести некоторые данные. Так, Diebold с соавт. (1968) показали, что коэффициент плодовитости больных на 1934—1937 гг. был равен 58%, т. е. число детей у них еще недавно составляло несколько более половины нормального числа детей.

Мы позволим себе после разбора представлений Гагоппе не останавливаться на рассмотрении бесчисленных других гипотез, посвященных генетике шизофрении, но отметим лишь еще учение о «едином психозе», стирающем грань между шизофренией и маниакально-депрессивным психозом. Как пишет в своем обзоре Diebold (1973), однайцевые пары с бесспорным шизофреническим психозом у одного близнеца и бесспорным маниакально-депрессивным психозом у другого до сих пор не описаны и, следовательно, обе группы заболеваний принципиально отличимы.

Теперь перейдем непосредственно к рассмотрению существа вопроса, опираясь на современное состояние популяционной и молекулярной генетики.

Налицо объективные трудности понимания шизофрении, вызванные вариабельностью течения болезни у индивида, большой внутрисемейной и еще большей межсе-

мейной  
лась на  
понятий  
пиально  
нием. С  
различий  
шизофре  
психопат  
травму и  
ные возм  
Нельзя  
опирающ  
болевани  
экзогенно  
ного, воз

В дей  
тика выр  
ские, кри  
сохранят  
без резко  
вым; 2) е  
щается к  
страдает  
ступа у не  
нятой в о  
шизофрен  
ступа бре  
манией (г  
цо маниа  
депрессии  
сутствии  
быть поста

Все пе  
ведомо сб

Явлени  
и de ja vu я  
акцией у  
ствием. Они  
рявших бл  
павших в  
ных пленн  
пытки и ка  
тастрофы  
ханизма —



мейной изменчивостью болезни. Очень вредно отразилась на изучении шизофрении та универсальная гибкость понятий, которая строилась на игнорировании принципиального различия между больным и здоровым мышлением. Стирание граней, игнорирование качественных различий между болезнью и вариантами нормы (между шизофренией и шизоидностью, между нормальной или психопатологической реакцией на реальную психическую травму и настоящим психозом) создавало неограниченные возможности для любых наукообразных построений. Нельзя не упомянуть о софистическом агностицизме, опирающемся на то, что в любом конкретном случае заболевания можно подыскать какую-либо возможность экзогенного, и том числе травматогенного или психогенного, воздействия.

В действительности же жизнь и медицинская практика выработали достаточно четкие, именно практические, критерии разграничения: 1) если пациент способен сохранять свое место в жизни, свою работоспособность без резкого снижения, он должен быть отнесен к здоровым; 2) если он заболевает психически, а затем возвращается к норме и это происходит повторно, то пациент страдает периодическим психозом; 3) если в период приступа у него наблюдается бред, то по терминологии, принятой в отечественной практике, он действительно болен шизофренией; 4) если у пациента даже на высоте приступа бред отсутствует, а имеет место смена депрессии манией (гиперактивностью, хотя бы однократной), наличие маниакально-депрессивный психоз; 5) при наличии депрессии на уровне клинической выраженности, но отсутствии хотя бы одной маниакальной фазы, должен быть поставлен диагноз депрессии.

Все перечисленные группы являются, разумеется, заведомо сборными.

Явления дереализации и деперсонализации, а иногда и *deja vu* являются нормальной или почти постоянной реакцией у лиц, внезапно потрясенных тяжелым несчастьем. Они постоянно наблюдались у лиц, внезапно потерявших близкого человека, у арестованных, притом попавших в безнадежное положение, у внезапно захваченных пленными, уверенных в том, что их ждут страшные пытки и казнь, у инвалидизированных в результате катастрофы или острой болезни. По-видимому, все три механизма — дереализации, деперсонализации, а также



deja vu — являются важной защитной реакцией, способствующей отключению от ужасающего события и тем самым постепенному привыканию к нему. Этот механизм как бы представляет собой буфер, предупреждающий, в частности, самоубийство; несомненно, что механизм де-реализации и деперсонализации должен был выработаться в ходе естественного отбора. Некогда выработавшись в качестве защитного механизма, он может срабатывать не только под действием экзогенных факторов, но, в патологических случаях, под действием факторов эндогенных.

Принципиальное различие заключается в том, что защитная реакция длится минуты, часы, дни, недели, тогда как патология может длиться месяцами, годами или пожизненно, причем больные шизофренией или имеющие органический либо реактивный психоз по-разному относятся к своим переживаниям.

Переходя к рассмотрению генетики шизофрении, мы лишь напомним об уже сделанном ранее выводе: 70% случаев шизофрении вызвано мономерными, неполно-пенетрантными доминантными генами, каждый из которых независимо вызывает четкое предрасположение к шизофрении, и обратимся к развернутому анализу механизмов этого заболевания.

Начнем анализ с рассмотрения данных близнецового метода исследования, где Diebold (1972, 1973) противопоставляет результаты трех периодов изучения шизофрении у близнецов (табл. 19).

Таблица 19

Изменения цифр конкордантности ОБ и ДБ при шизофрении за три периода изучения (по Diebold, 1973)

Группа исследований	Конкордантность ОБ	Конкордантность ДБ	Широта диагностического охвата
Шесть исследований 1928—1961 гг.	60—75 (66%)	0—18 (12%)	Широкая и узкая диагностика
Пять исследований 1963—1969 гг.	6—42 (22%) 36—54 (44%)	4—10 (7%) 10—19 (16%)	Узкий диагноз Широкая диагностика

Примечание. В скобках даны средние величины.



На материале 1963—1969 гг., не отработанном по степени тяжести болезни, процент конкордантности оказывается гораздо более низким, чем это следовало из первых, классических, но методически не вполне количественно правильных исследований (1928—1961). Пересчет конкордантности на пенетрантность генотипа, даже с поправкой Karlsson (1971), — вариант метода пробандов — все равно не оставляет сомнения в низкой пенетрантности (около 40—45%) и большой вариантности внутрисемейной экспрессивности генотипа.

В связи с данными, указывающими на то, что однояйцевые близнецы значительно сильнее страдают от двойниковой беременности, чем двуяйцевые, надо восстановить значимость близнецового метода.

Sampron и Tucker (1973), исходя из того, что 70% ОБ имеют общий хорион, тогда как все ДБ имеют разные хорионы, указали, что 15—30% монохориальных близнецов (т. е. ОБ) страдают трансфузионным синдромом, некоторой гипоксией и сосудистой недостаточностью. Кроме того, среди ОБ примерно вдвое более часты врожденные аномалии развития, чем среди ДБ и, может быть, сама однояйцевость вызвана недостаточностью кислорода. По ряду данных, действительно, смертность среди пар ОБ значительно более высока, чем среди пар ДБ. Но статистические данные показали, что среди ОБ шизофрения возникает не чаще, чем среди ДБ, таким образом, данные близнецового метода остаются с этой стороны неопороченными. Данные о том, что в дискордантных по шизофрении случаях ОБ здоровый близнец (12 случаев из 14) обладает большей массой при рождении, чем больной партнер, впоследствии были опровергнуты рядом авторов. В итоге достоверность близнецового метода надо считать полностью восстановленной. Но из табл. 19 (данные 1963—1969 гг.) можно сделать еще один важный вывод: если конкордантными считать только те пары ОБ, в которых второй партнер тоже болен именно шизофренией (графа «узкая диагностика»), то частота конкордантности снижается до 22%, иными словами, шизофренический генотип, как правило, имеет очень низкую пенетрантность и переменную экспрессивность. Вместе с тем, понимая шизофренический генотип более широко, относя к нему также атипичские эндогенные психозы и не психотические, а шизоидно-психопатические или невротические дефекты, можно по этому



же близнецовому материалу повысить конкордантность до 44%, однако с *чрезвычайно важной поправкой* на варьирующую экспрессивность. Разумеется, данные о высокой конкордантности по настоящей шизофрении, полученные ■ период 1928—1961 гг., нельзя игнорировать. Надо помнить лишь, что они получены на больных, у которых в силу особой длительности и постоянства госпитализации гораздо чаще обнаруживалась конкордантность близнецов по шизофрении же, чем у больных, относительно быстро выписываемых. Следовательно, данные Luxenburger (1930), Rosanoff, Brush (1934), Essen-Möller (1941), Kallman (1953), Inouye (1961) (см. далее) свидетельствуют о наличии среди совокупности шизофрений таких, которые характеризуются наследственно высокой конкордантностью у близнецов и тяжестью течения, т. е. форм с семейно-высокой конкордантностью и экспрессивностью.

Более поздние данные<sup>1</sup> Gottesman и Shields (1971, 1972), Кринглена (1966—1971, цит. по Diebold, 1973), Fischer с соавт. (1969), Pollin с соавт. (1969), которые изучали безотборные серии близнецов, среди которых хоть один был болен шизофренией, свидетельствуют о том, что эти высококонкордантные, высокопенетрантные, высокоэкспрессивные семьи, преимущественно попадавшие в поле зрения исследователей периода 1928—1961 гг., составляют меньшинство в массе шизофренических поражений, причем не только среди поздно заболевших «ветеранов» США.

Значительно более часты низкопенетрантные предрасположения (случаи шизофрении у одного ОБ) и варьирующие по экспрессивности (шизофрения у пробанда, психопатия или невроз у ОБ-партнера). Существенно, что при изучении потомства ОБ, дискордантных по шизофрении, вероятность заболевания детей больных и здоровых ОБ одинакова. Вместе с тем до сих пор не удалось установить какие-либо внешние причины, обуславливающие заболевание одного близнеца и отсутствие заболевания у другого (Fischer, 1971, 1973).

Отмечено, что среди 15 раздельно выросших пар ОБ, описанных в литературе, 10 (66%) оказались конкор-

<sup>1</sup> Здесь и далее мы опускаем данные Тиенари ввиду их методической неполноценности — он имел дело только с молодыми пробандами и не проследил катамнез их партнеров (после 20-летнего возраста).

Психозы и психопатии

Близнецы	число пар
ОБ	
ДБ	24
Оказалось, что они имеют довол	33



дантными по шизофрении. Хотя конкордантные пары имели гораздо больше шансов на описание в литературе, чем пары дискордантные (менее примечательные ■ гораздо труднее обнаруживаемые), эти цифры и данные по приемным детям в общем показывают, что не во внешних факторах среды следует искать причины дискордантности по шизофрении у однояйцевых пар (см. табл. 19).

Наиболее характерным для семейных случаев шизофрении является обилие больных шизофренией не среди отцов и матерей больных, а среди их дядей и теток, дедов и бабок по отцовской или материнской линии. Ясно, что здесь почти не может быть случайного, независимого развития болезни у пробанда и его родственников. Гораздо вероятнее наследование по вертикали с отсутствием проявления шизофренического гена у здорового передатчика.

Таким образом, мы снова приходим к выводу, что шизофренические генотипы ■ своей основной массе характеризуются низкой пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью, причем причины этого следует искать не вне организма, а в самом организме. Мы пока обратимся к нешизофреническим проявлениям шизофренического генотипа, данным по генетической связи между шизофренией, нешизофренической психотичностью и психической аномалией непсихотического типа у ОБ. Так, Gottesman и Schields (1971) дают следующие данные, полученные при тестировании близнецов при помощи Миннесотского личностного опросника (табл. 20).

Таблица 20

Психозы и психические профили у близнецов пробандов с шизофренией

Близнецы	Число пар	% конкордантности (шизофрения)	% нешизофренических психозов	% психически аномальных, но не психотичных	Итоговый % аномальности
ОБ	24	42	12	25	79
ДБ	33	9	9	18	36

Оказалось, что ОБ, даже дискордантные по шизофрении, имеют довольно сходные личностные профили, при-



чем характерной чертой дискордантных партнеров является шизоидность. Аналогичные данные, с конкордантностью ОБ, варьирующей ■ зависимости от критериев от 29 до 75%, получила Essen-Möller (1970) на 21 паре однояйцевых близнецов.

Вычисление наследуемости ( $h^2$ ) шизофрении по Хольцингеру, т. е. определение того, какая доля изменчивости по альтернативе шизофрении — здоровье обусловлена наследственностью, дает цифры порядка 85%. По существу это значит, что наследственное предрасположение является необходимым условием развития шизофрении. Подчеркнем, *необходимым, но еще недостаточным*: как мы видели, наличие шизофренического генотипа, даже при полном равенстве внешних условий, лишь в 40% случаев предрешает развитие болезни.

Выводы, вытекающие из совокупности этих фактов, независимо подтвержденные и другими исследователями, чрезвычайно важны.

Прежде всего итоговый процент психической аномальности у двуяйцевых близнецов, составляющий 45%, показывает, что предрасположение к какой-либо аномалии шизофренически-шизоидного типа наследуется в подавляющем большинстве случаев мономерно-доминантно. Далее, этот мономерно-доминантный шизофренический генотип имеет три формы реализации: 1) типичная шизофрения; 2) нешизофренический психоз (например, галлюциноз); 3) непсихопатическая шизоидность.

Имеется также множество данных о высокой частоте кровного родства родителей больного (В. П. Эфроимсон, Л. Г. Калмыкова, 1970). Vöök (1960) ■ изолированных районах Северной Швеции и Gagnon (1962) ■ Швейцарии получили значительно более высокую частоту шизофрении (2,8—2,4%), чем обычно наблюдается среди панмиксных групп. Следовательно, существует и некоторое количество аутосомно-рецессивных форм, а мономерный тип наследования предрасположения является четко господствующим и бесчисленные высказывания о полигенности шизофрении, базирующиеся на существовании «переходных» форм, совершенно беспочвенны. Эти переходные формы — результат неполной экспрессивности мономерно-доминантного гена или генов.

Никакая полигенная гипотеза не в состоянии объяснить столь высокую суммарную частоту аномалий у двуяйцевых партнеров исходных пробандов, так как даже



при димерном наследовании партнеры двуяйцевых близнецов (имеющих шизофрению, иной психоз или шизоидную характерологию) имели бы гораздо меньшую частоту психических аномалий.

В этой связи чрезвычайно важны и фактические итоговые данные (Heston, 1970), свидетельствующие о том, что среди родственников первой степени больного-пробанда суммарная вероятность психоза или шизоидности составляет 44—49%.

Общеизвестно, что основной характеристикой полигенного наследования признака с пороговым эффектом является его большая редкость даже у родичей первой степени при повышении эмпирического риска ■ десятки раз против средней в популяции. В случае же шизофрении вероятность (шизофрения + психическое или неврологическое расстройство + шизоидность у двуяйцевых близнецов) близка к 50%. Тем не менее представление о полигенном наследовании или туманном «олигогенном» наследовании шизофрении все еще господствует ■ литературе. Пожалуй, наиболее поразительна ■ этом отношении работа И. В. Шахматовой (1972). По ее данным, риск заболевания sibсов при шизофрениях составлял около 19%; ненормальны были все родственники первого колена (!); тем не менее в качестве объяснения принималась полигенная теория.

Еще удивительнее в этом отношении данные указанного автора (И. В. Шахматова-Павлова, 1975) о том, что почти все родичи пробанда в первом колене, если они не болеют шизофренией, оказываются непременно лицами шизоидного круга (астениками, стениками и смешанными). Возникает вопрос, кем же еще могут оказаться нормальные члены семей.

Между тем поскольку только у 40% носителей генотипа проявляется шизофрения, то к 19% больных sibсов надо прибавить еще 27,5% носителей. Следовательно, вероятность носительства генотипа составляет почти 50%.

Проблема связи шизофрении с шизоидностью требует особого рассмотрения, мы же здесь ограничимся констатацией того, что шизоидность является одним из проявлений мономерно-доминантных генов шизофрении. Это отнюдь не значит, что шизоидность вызвана каждый раз одним из неполно-экспрессивных генов шизофрении. Это значит лишь, что только за счет циркуляции генов шизо-



френии шизоидность свойственна не менее чем 1,13% населения ( $0,85 \times 1,5$ ).

При изучении семей и близнецов пробандов, больных шизофренией, следует считаться с возможностью последующего заболевания партнера и родственника. Так, Belmaker с соавт. (1974), изучая катамнез 17 пар дискордантных ОБ, через 8 лет после первоначального обследования обнаружили, что одна пара стала конкордантной по шизофрении, а у трех пар проявилась психопатология, возможно, шизофренической природы. Только 13 пар остались стабильно-дискордантными.

Одной из наиболее объективных и значительных работ по шизофрении у близнецов является комплексное исследование Fischer с соавт. (1969), проведенное на основе Датского регистра близнецов и Датского психиатрического регистра.

Регистр близнецов охватывал всех близнецов, однополых и разнополых, родившихся в 1870—1910 гг., и всех однополых близнецов, родившихся в 1911—1920 гг. В исследование не вошли пары близнецов, партнеры которых были разделены до 6-го дня от рождения. В целом близнецовый материал базируется на 11 288 однополых парах. Психиатрический регистр, начатый в 1940 г., охватывал все случаи госпитализации; амбулаторные случаи не регистрировались. Отбирались пациенты с признаками психоза или психических отклонений, зарегистрированные в регистре близнецов, а кроме того, сверялись близнецовый и психиатрический регистры. В результате была получена выборка в 395 пар близнецов. Заслуживает внимания, что в это число вошли 22 пары близнецов, покончивших с собой; все они имели различные психические аномалии (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, паранойя, психотическая или невротическая депрессия, прочие неврозы, личностные заболевания). Всего было 77 самоубийств. Все еще живые близнецы в сомнительных случаях были обследованы психиатром М. Фишер. К шизофреническим пробандам были отнесены лица с психической болезнью, распадом личности и аффектом, связанным с дереализацией, нарушением мышления, галлюцинациями и делюзиями (болезнь была хронической, часто прогрессирующей, иногда с ремиссиями, но во всех случаях без полного излечения); все пробанды когда-либо госпитализировались с диагнозом «шизофрения». Из 78 однополых пар

не удалось установить давнего  
второй партнер  
в течение 35 лет  
часть необъясли  
Авторы  
степеням конкор  
беспорная шизо  
формный, паран  
психические откл  
ния сведены в та

Пенетрантность

Степень  
конкордантности

I (полная)  
I + II (неполная)  
I + II + III (психиче  
ские отклонения бе  
психоза)

Примечание.  
цов, в знаменателе —

Эта таблица вы  
категорический вы  
но-пенетрантен, пе  
ностью даже у О  
весьма неполно-экс  
ность повышается д  
В отношении ДБ  
что шизофреническ  
и низкоэкспрессив  
что с учетом всех т  
второго ДБ составл  
мере клинически эк  
жаев этот риск соста  
монотерно-рецессив  
случаев ДБ-парт



не удалось установить характер яйцевости у восьми. В силу давнего, ретроспективного начала исследования второй партнер в среднем находился под наблюдением в течение 35 лет после заболевания первого, что исключает необходимость возрастных поправок.

Авторы делят свой материал соответственно трем степеням конкордантности второго близнеца: I — явная, бесспорная шизофрения у близнеца; II — шизофреноформный, параноидный или атипичный психоз; III — психические отклонения без психоза. Итоги исследования сведены в таблице (табл. 21).

Таблица 21

Пенетрантность и экспрессивность шизофренических генотипов  
(по Fischer e. a., 1969)

Степень конкордантности	ОБ		ДБ	
	п	% конкордантности	п	■ конкордантности
I (полная)	9/25	36	8/41	18
I + II (неполная)	14/25	56	12/45	26
I + II + III (психические отклонения без психоза)	17/25	66	18/45	41

Примечание. В числителе — число конкордантных близнецов, в знаменателе — общее число пар.

Эта таблица вновь позволяет по ОБ сделать четкий категорический вывод: шизофренический генотип неполно-пенетрантен, пенетрантность его с полной экспрессивностью даже у ОБ составляет 36%; только с учетом весьма неполно-экспрессивных случаев его пенетрантность повышается до 56%.

В отношении ДБ эта таблица позволяет утверждать, что шизофренический генотип в своей массе доминантен ■ низкоэкспрессивен. Доминантность следует из того, что с учетом всех трех типов конкордантности риск для второго ДБ составляет 41%. При доминантном, в любой мере клинически экспрессивном наследовании всех случаев этот риск составил бы 50%. Следовательно, не может быть и речи ни о димерно-, ни о полимерно-, ни о мономерно-рецессивном наследовании примерно ■ 80% случаев ДБ-партнеров. Если же учесть неполную пене-



трантность (с учетом всех видов пенетрантности конкордантность у ОБ=66%), то становится ясной почти 100-процентная мономерная доминантность предрасположения.

Насколько это подтверждается всей совокупностью данных по близнецам? В табл. 22 отдельно даны случаи конкордантности в узком смысле слова и пограничные случаи.

Таблица 22

Близнецовые исследования шизофрении с конкордантностью, оцениваемой попарно (по Diebold, 1972)

Автор	ОБ		ДБ (однополые)	
	шизофрения			
	■ узком понимании	включая пограничные состояния	в узком понимании	включая пограничные состояния
Luxenburger (1928), Германия	7/14 (50%)	10/14 (71%)	0/13 (0%)	0/13 (0%)
Rosanoff, Brush (1934), США	18/41 (44%)	25/41 (61%)	5/53 (9%)	7/53 (13%)
Essen-Möller (1941), Швеция	1/7 (14%)	5/7 (71%)	2/24 (8%)	4/24 (17%)
Kallmann (1946), США		120/174 (69%) (86%)*		(11%)
Slater (1953), Великобритания		24/37 (65%) (76%)*		8/58 (14%)
Inouye (1963), Япония		33/55 (60%)		2/11 (18%)
Kringlen (1966), Норвегия	14/50 (28%)	19/50 (38%)	6/94 (6%)	13/94 (14%)
Gottesman, Shields (1966), Великобритания	10/24 (42%)	13/24 (54%)	3/33 (9%)	6/33 (18%)
Fischer с соавт. (1968), Дания	5/21 (21%)	10/21 (48%)	4/41 (10%)	8/41 (19%)

\* При поправке на возраст; ■ числители — конкордантные пары, ■ знаменатели — общее число пар.

Едва ли целесообразно останавливаться на особенностях каждого исследования. Но во всех четырех первых исследованиях обнаруживается относительно малое чи-



сло двуяйцевых пробандов, которых должно быть почти вдвое больше, чем однойяйцевых. Это является доказательством рокового подбора преимущественно конкордантных пар не только среди двуяйцевых, но и среди однойяйцевых пар. Поэтому для нас наиболее убедительны три последних исследования, хотя в столбец «пограничные состояния» не вошли непсихотические аномалии. Тем не менее неполная пенетрантность и неполная экспрессивность у ОБ бросаются в глаза, равно как и, исходя из данных по ОБ, явно мономерно-доминантное наследование у ДБ.

Проценты последнего столбца (ДБ) на основании неполного процента конкордантности следует удвоить, внося соответствующую поправку, ■ никакая гипотеза, кроме доминантного наследования множества неполно-пенетрантных, неполно-экспрессивных мономерно-доминантных генов шизофрении, не окажется возможной.

Интерес представляют данные пяти исследований, ■ которых изучалось потомство (дети) двух шизофреников, вступивших в брак. По суммарным данным Kahn (1923), Kallman (1938), Schulz (1940), Elsässer (1952) (все авторы цит. по Diebold, 1973), среди 198 потомков таких родителей страдало несомненной шизофренией — 49, сомнительной шизофренией — 13, другими психическими заболеваниями и психопатиями — 58; нормальных было только 40% (78 человек).

Отложив на дальнейшее описание и разбор форм психозов, выделенных Leonhard, приведем данные его сотрудницы Trostorf (1975) о риске для семьи. Ею были изучены психические заболевания среди родственников 500 больных достоверной шизофренией и 104 больных с циклическими психозами. В качестве пробандов ею использовались преимущественно пациенты с хроническим течением заболевания. На две формы (простая и комбинированная систематические шизофрении) пришлось 309 больных, на три несистематические формы (аффективная форма, парафрения, катафазия) — 191 больной. на три формы циклических психозов (страх — счастье, затемненность, психоз подвижности) — 104.

Приводя средние данные по возрасту первой госпитализации (31—32 года для систематических, 42 года для аффективной парафрении, 29 лет для катафазии, 24 года для периферической кататонии и 32 года для циклических психозов), средний возраст при исследовании



(46—50 лет), длительность госпитализации (17 лет для систематической шизофрении, 14 лет для несистематической, 8,2 года для циклических психозов) и ряд других клинических характеристик, в частности частоту эндогенных колебаний (малую и притом преимущественно в отрицательную сторону при систематических шизофрениях, довольно высокую при несистематических, высокую, причем в обе стороны, при циклических психозах), автор переходит к проблеме частоты психозов в семьях больных. Полученные им данные отражены ■ табл. 23.

Т а б л и ц а 23

Частота больных с семейной отягощенностью психозами  
(по Trostorff, 1975)

Заболевание	Проявление	Психозы	Всего
Систематические шизофрении	Простые	29 (14,1%)	15,9%
	Комбинированные	20 (19,2%)	
Несистематические шизофрении	Аффективная парадения	19 (27,9%)	50,8%
	Катафазия	32 (54,2%)	
	Периодическая кататония	46 (71,9%)	
Циклические психозы	Страх — счастье	8 (25,0%)	22,1%
	Спутанность	9 (27,2%)	
	Психоз подвижности (гиперкинез — акинез)	6 (15,4%)	

Как видно из табл. 23, существенно повышена частота семейного отягощения при несистематической шизофрении, особенно при периодической кататонии: ■ среднем на одного пробанда приходится еще один больной ■ семье. С клинко-генетической точки зрения это понятно. При средней длительности госпитализации систематических форм 17 лет, эти формы, естественно, должны были очень интенсивно отметаться естественным отбором. В данных Trostorff о пораженности родственников бросается ■ глаза, что при всех формах половину составляют не родители и братья — сестры, а более далекие родственники, иными словами, наследование, если проявляется, часто идет «ходом коня»! Только при периодической кататонии чрезвычайно часто наблюдается пораженность хоть одного из родителей. При внесении попра-



вок обращает на себя внимание ничтожная частота поражения одного из родителей при простой шизофрении и аффективной парафрении (1,3 и 1,5%), очень низкая частота при комбинированной систематической шизофрении, циклической спутанности и циклическом психозе гиперкинеза—акинеза (3,9; 4,7; 2,6%).

Относительно высока частота болезни родителей при психозе страха—счастья ■ катафазии (8,3 и 12,4%) и чрезвычайно высока при периодической кататонии (22,3%). Очень высока при этой форме и пораженность братьев—сестер (15,4%). Высока пораженность их также при аффективной парафрении (10,7%) и катафазии (8,4%).

От более подробного анализа данных мы воздерживаемся, так как значительная доля отцов ■ братьев погибли молодыми во время войны.

Во всяком случае ■ таблице с несомненностью показано существование генетических различий между выделенными группами, каждая из которых, с нашей точки зрения, несомненно, является ■ свою очередь сборной.

Генеалогические исследования, к сожалению, почти всегда занимали недостаточное место ■ изучении шизофрении. Причины этого общепонятны. Поскольку болезнь у пробанда развивается преимущественно в 15—45 лет, врач может обычно обследовать лишь родителей и сибсов пробанда, сведения же о дядях и тетках пробанда, тем более о дедах—бабках носят анамнестический характер. При этом, естественно, низкая пенетрантность и, главное, варьирующая экспрессивность шизофрении сводили эти исследования лишь к сбору данных по эмпирическому риску с относительно малым учетом внутри- и межсемейной изменчивости. Тем более существенное значение имеет исследование Karlsson (1964, 1968, 1970, 1971) одного исландского рода (рис. 16—19).

Как можно видеть из этой родословной, на протяжении всех семи поколений с начала XVIII века наблюдается почти постоянная передача шизофрении через здоровых родителей, свидетельствующая об очень неполной пенетрантности мономерно-доминантного предрасположения к шизофрении. Характерно, что Anglesio ■ Curtopì (1975), отобрав более чем из 300 больных туринской психиатрической больницы шесть с наиболее тяжелым семейным отягощением обнаружили (пробанды были исключены) при расщеплении, недалеко от моногиб-



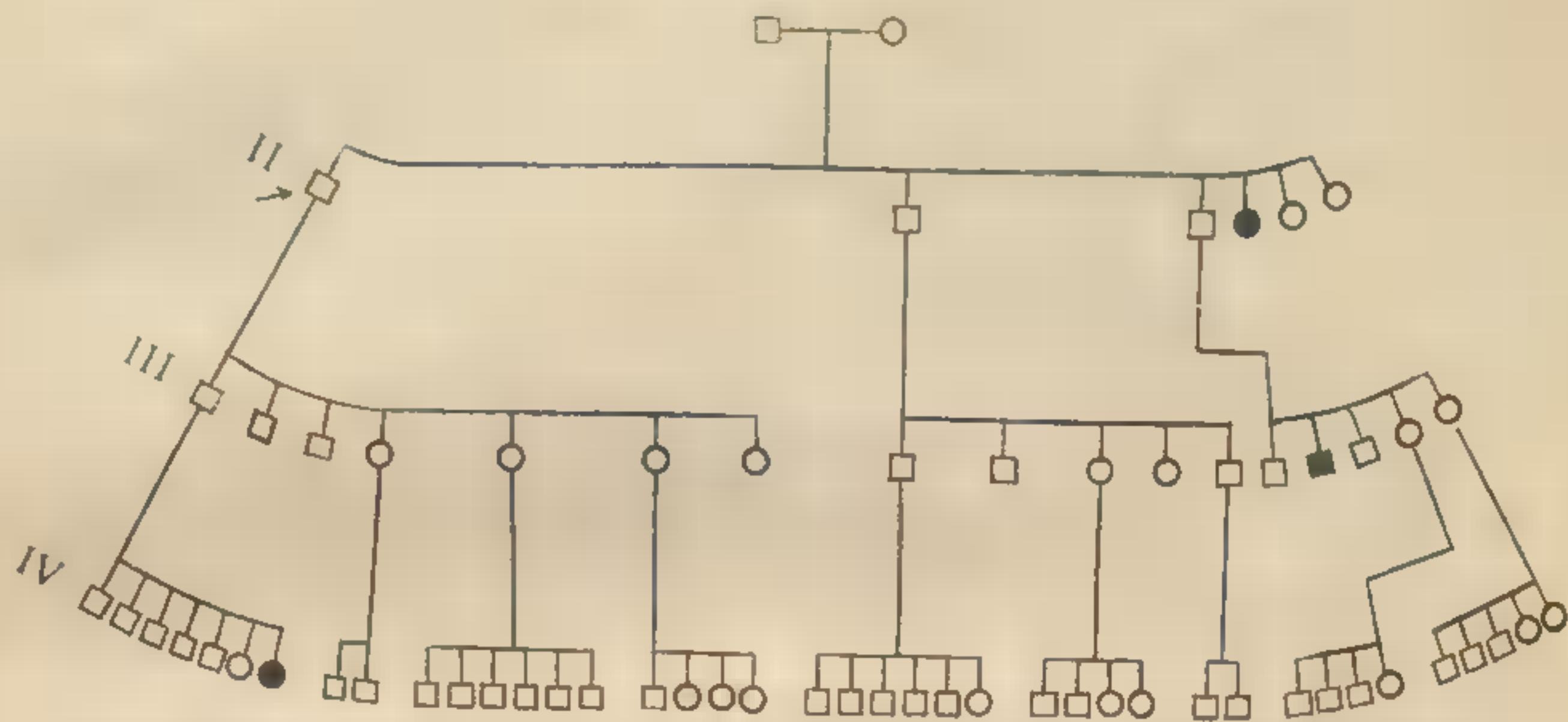


Рис. 16. Начало родословной исландского рода (лица, умершие до 15-летнего возраста, не включены).  
Стрелкой указан один из членов рода, родившийся в 1731 г. (II—1). Здесь и далее больные женщины и мужчины показаны соответственно черными кругами или квадратами.

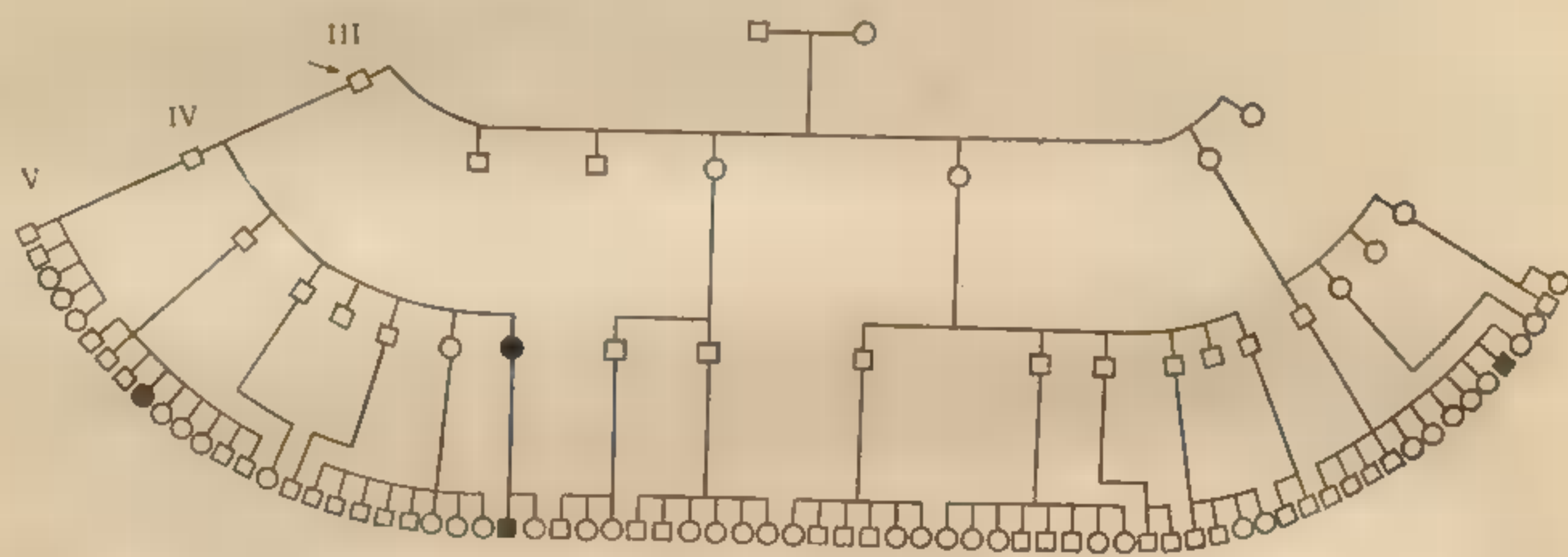


Рис. 17. Продолжение части родословной, показанной на рис. 16. Стрелкой указан старший сын (III—1) пробанда, родившийся в 1769 г. Пробанд — на рис. 16.

ридного, не менее 5 случаев «проскоков» в родословных и 12 шизоидов на 40 больных.

И. В. Крауле (1969) изучала 54 детей родителей, из которых один страдал шизофренией. Шизофрения была обнаружена только у 5 из 54 детей, в 26 случаях имели место невротические нарушения при достаточно развитом интеллекте, а в 9 — органические поражения мозга с умственной отсталостью. Это клинико-генеалогическое исследование показывает наследственную передачу от психотических больных невротических нарушений и очень часто умственной отсталости; четких различий при наследовании степени дефекта от отца или от матери не было, что почти исключает роль социальной преемственности. Очень высокая заболеваемость детей, ве-

Рис. 18. I  
Стрелкой ук



Рис. 19. Пр  
Стрелкой пока

роятно, выз  
лых случаев  
Reisby  
со стойкой  
явились то  
плодовитост  
матерей, ко  
легкую и бо  
тавшиеся бе  
френией, 14  
сходство пси  
ло. Не упом



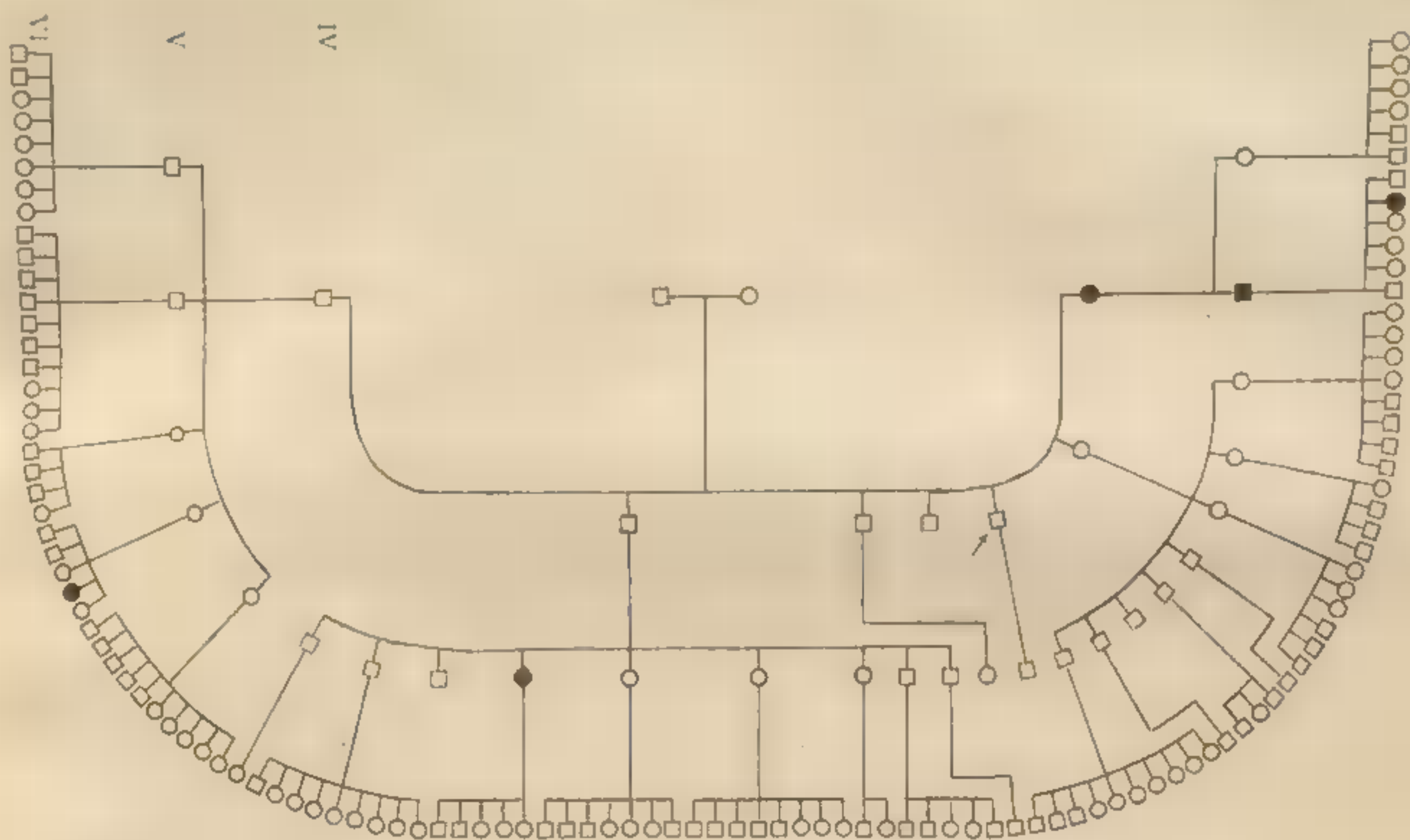


Рис. 18. Продолжение части родословной, показанной на рис. 17. Стрелкой указан родившийся в 1816 г. пятый сын (IV—5) пробанда из рис. 17.

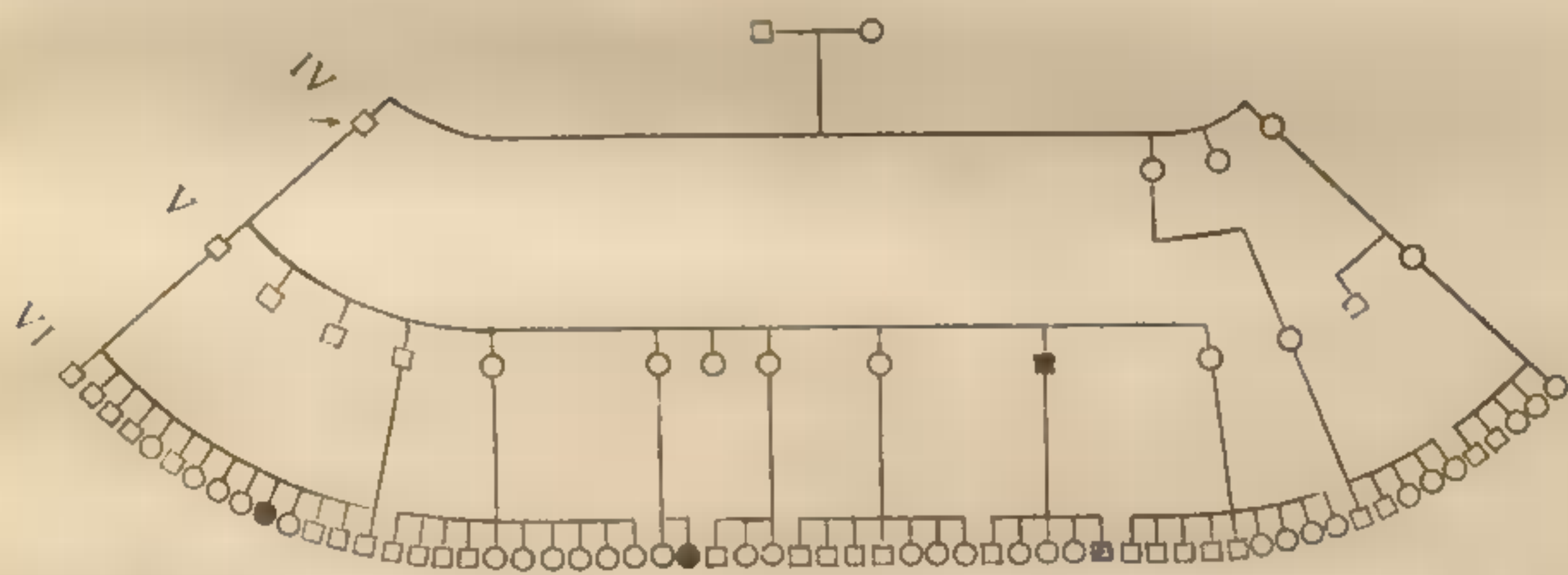


Рис. 19. Продолжение части родословной, показанной на рис. 18. Стрелкой показан внук (IV—1) пробанда из рис. 18, родившийся ■ 1813 г.

роятно, вызвана произвольным отбором более тяжелых случаев семейного поражения.

Reisby (1967), длительно прослеживая 428 женщин со стойкой шизофренией, констатировала, что дети появились только у 136 (31,8%), т. е. имела место низкая плодовитость. Ей удалось проследить 322 детей от 132 матерей, которые, несомненно, имели значительно более легкую и более позднюю шизофрению, чем женщины, оставшиеся бездетными. Среди 322 детей 7 заболели шизофренией, 14 — шизофреноформным психозом, причем сходство психоза у матери ■ ребенка почти отсутствовало. Не упоминается о неврозах и олигофрении у детей.



Kidd, Cavalli-Sforza (1973), рассматривая проблемы генетики шизофрении, исходят из следующих цифр эмпирического риска: родитель больного — 4,4%, сибс — 8,6%, брак больного с больным — 25,1—31,8%, ОБ — 45,0—58%, ДБ — 8,6—11,5%.

Здесь обращает на себя внимание крайне малая вероятность заболевания у родителя больного — 4,4%. Этот факт, взятый изолированно, можно трактовать и как доказательство полигенности или рецессивности болезни. Рассматриваемый же во всей совокупности данных, он отражает низкую плодовитость больных и передачу преимущественно через здоровых носителей. Существенно, что риск для сибса и для двуяйцевого партнера почти одинаков — свидетельство малой зависимости заболевания от среды, одинаковой для партнеров ДБ, но обязательно во многом иной для брата — сестры.

Изучая частоту односторонней и двусторонней отягощенности, Slater и Tsuang (1968) обнаружили в 24 семьях, что оба пораженных родственника принадлежали к отцовской линии ■ 24 семьях, к отцовской и материнской — в 14 семьях и к материнской — в 20 семьях. Следовательно, частота односторонней отягощенности равна 44, а двусторонней — 14. Таким образом, существенно преобладала односторонняя отягощенность. Чтобы не возвращаться снова к этому исследованию, заметим, что для маниакально-депрессивного психоза (преимущественно мономерно-доминантное наследование которого пользуется признанием многих психиатров) эти авторы получили близкие цифры: отцовско-отцовское наследование — 42 семьи, материнско-материнское наследование — 33 семьи, отцовско-материнское — 25 семей, итого 75 односторонних наследований против 25 двусторонних.

Изучение данных об эмпирическом риске для родственников, исследования близнецов и, наконец, фундаментальное генеалогическое исследование Karlsson приводят в совокупности к выводу о мономерно-доминантном, неполно-пенетрантном, варьирующе-экспрессивном типе наследования подавляющего большинства случаев шизофрении с частым проявлением генов шизофрении ■ форме шизоидности. Отсюда следует, ■ частности, что неутомимое отметание мономерно-доминантных генов шизофрении происходило с незапамятных времен, а также и то, что при этой болезни не следует искать каких-либо первичных ферментативных изменений (разве лишь у



больных, происходящих от кровнородственных браков), поскольку при доминантном наследовании изменен ферментативно неактивный белок (полипептид). Но тем более необходимы поиски общего субстрата, общей топологии, анатомической локализации поражения у всех больных членов семьи и даже рода. Каждую семью, каждый род с несколькими больными следует рассматривать и изучать как особую нозологическую единицу, устанавливая семейный вариант локализации поражения. Такое установление впоследствии будет определять и характер медикаментозного лечения ■ направления реабилитации.

### **О мнимо полигенной природе шизофрении**

Поскольку степень тяжести шизофрении меняется от индивида к индивиду, диагностические критерии шизофрении довольно расплывчаты ■ сама тяжесть шизофрении меняется в ходе процесса, можно представить переход от нормы к шизофрении количественным, может быть с порогом. Тогда можно рассматривать шизофрению как продукт взаимоусиливающего действия набора полигенов, каждый из которых не обладает особым проявлением; в количестве 2—3 они имеются почти у каждого человека, в комбинации по 5—10 они вызывают шизоидность, а по 10—15 — шизофрению. Эта идея очень удобна тем, что она не ведет ни к каким продуктивным выводам, ничего не предсказывает, в особенности же, если принять, что переходы от шизофрении к норме отсутствуют или условны. К шизофреникам можно приписать любую акцентуированную личность.

Но отрицание различий между личностными особенностями (например, увлеченностью, замкнутостью) и шизофренией является чистейшей софистикой, построенной, как известно, на универсальной гибкости понятий.

В действительности же между любыми вариантами нормы ■ шизофренией (мы не будем пока говорить о других психических заболеваниях) существует совершенно четкая грань. Психически нормальный и даже обладающий очень своеобразными психическими особенностями рассуждает и действует нормально, пусть соответственно своим особым ценностным критериям. Психически нормальный даже после самых тяжелых, драматических ситуаций возвращается к нормальному образу мышления, длительно пребывая в удрученном состоянии,



может быть, сменяя одни ценностные критерии на другие, но не впадая в стойкие клинические патологии мышления. На практике вопрос о наличии или отсутствии шизофрении решается по кратковременным клиническим наблюдениям; лишь редко требуется для диагностирования длительная госпитализация. Грань четко очерчена. Что касается «полигенного» или «олигогенного» наследования шизофрении, то оно опровергается элементарными арифметическими расчетами, для которых пока достаточно использовать только три факта.

1. «Пенетрантность» (отношение числа больных к числу обладателей шизофренического генотипа) составляет около 40%. Применительно не к близнецам (с их абсолютной тождественностью по всему генотипу и сходством в условиях среды), а к родителям и детям и к пробандам и сибсам следует ждать меньшей цифры, порядка 30%. В дальнейшем мы объясним, почему шизофрения — низкопенетрантное наследственное заболевание. Но сначала надо решить вопрос о преимущественном типе наследования и повторить кое-что, сказанное выше.

2. Передача заболевшим только 35% детей своего шизофренического генотипа. Но если бы во всех случаях наследование шизофренического генотипа шло по мономерно-доминантному типу, то предрасположение передавалось бы 50% потомства. Что же это значит? Это значит, что около 70% случаев шизофрении наследуется по мономерно-доминантному типу и на долю рецессивного или полигенного наследования, при которых риск передачи шизофренического генотипа от родителей детям невелик, остается не более 30% случаев заболевания.

Приведенные расчеты неизбежно упрощены, в них можно внести кое-какие поправки, например, можно показать (по высокой частоте кровного родства между здоровыми родителями больного, установленной в полтора десятках исследований в разных районах), что существует и рецессивная шизофрения. Можно показать, что цифра 40% проявления шизофренического генотипа завышена и что в нее входят также и такие больные (невротики, психопаты), которые, не будь у них исходного однойяйцевого близнеца, больного шизофренией, не вошли бы в круг больных шизофренического типа. Вместе с тем можно показать, что эта цифра (40%), наоборот, занижена, так как в дальнейшем через многие годы ино-



гда заболевает и второй партнер. Можно долго рассуждать о том, что ■ ином генотипическом окружении и при несхожих условиях развития основной ген шизофрении проявлялся клинически бы не ■ 40%, а, скажем, в 30% случаев и тогда следовало бы считать, что не 70% случаев шизофрении обусловлено мономерным доминантным геном, а 80%. Можно привести контраргументы, которые снизят роль мономерно-доминантных генов ■ этиологии шизофрении до 60%. Это не меняет основного вывода: большинство случаев шизофрении, как правило, обусловлено мономерным доминантным геном с пенетрантностью, близкой к 40%, и варьирующей экспрессивностью.

Несомненно, что во многих семьях, преимущественно с тяжелым течением шизофрении, процент пенетрантности будет выше; во многих семьях, преимущественно с легким течением, процент пенетрантности будет ниже, но это не влияет на основной вывод — о преимущественно мономерно-доминантном наследовании. А этот вывод влечет за собой следующий чрезвычайно важный вывод, связанный с тем, что еще в недавнем прошлом плодовитость больных шизофренией была снижена почти вдвое против средней плодовитости населения.

3. Доминантный ген шизофрении, однажды возникнув, имел высокие шансы на исчезновение через 5—10 поколений из-за низкой плодовитости больных (заметим, кстати, что и у шизоидов, т. е. небольших, плодовитость тоже существенно снижена против нормы). Heston (1970) показал, что до введения психотропных средств плодовитость у больных шизофренией была в среднем на 30% ниже нормы, тогда как у шизоидов она на 22% ниже нормы. Многие шизоиды являются родственниками шизофреников и, несомненно, носителями неполно выжившегося шизофренического генотипа. Следовательно, отбор устранял не только клинически реализовавшиеся шизофренические генотипы, но и генотипы, клинически не реализовавшиеся (шизоидные).

Slater и Cowie (1971) считают, что: «...при современном уровне наших знаний полигенная теория кажется более вероятной, чем теория майор-генов, но вопрос остается открытым. Теория майор-гена все еще остается в поле зрения, и именно она открывает наибольшие возможности для проверки. Вероятно, мы не сможем двинуться много дальше по генетическим путям, пока не будут



глубже поняты основные биохимические ■ метаболические процессы аффективных психозов». Но авторы, как нам кажется, недостаточно учитывают неполную пенетрантность и экспрессивность типичных шизофренических генотипов, игнорируют чрезвычайную интенсивность отбора, направленного против шизофренических генотипов, не рассматривают вопрос о том, что убыль генотипов должна уравниваться частым мутационным возникновением, а также о возможности развития мономерно наследующейся шизофрении в результате независимого возникновения мутаций во множестве различных локусов генома. Отсутствует попытка связать различные формы шизофрении с функционально разными тканями или структурами мозга. Не рассматривается возможность того, что в 50% или в 75% семей с шизофреническим предрасположением она наследуется мономерно.

Постепенно на позиции признания мономерного наследования шизофренического предрасположения начинают переходить и некоторые зарубежные ученые. Так, Gottesman и Shields (1971), принимая конкордантность у ОБ, равной 50%, у ДБ — только 9%, допускают, что некоторые гены могут иметь гораздо больший эффект, чем полигены. Значительно дальше ■ этом направлении заходит Karlsson (1971), который на основе гораздо более детального изучения родословных (что в Исландии несравненно легче сделать, чем в других странах) приходит к выводу о преимущественно доминантном неполно-пенетрантном наследовании шизофрении.

Принцип высокой детерминированности большинства нормальных и акцентированных вариантов психики заставляет искать даже в пограничных состояниях, даже в вариантах нормы не только минимально импрессирующие отклонения, но ■ тот биохимический субстрат, на котором тот или иной импрессинг мог избирательно получить многократно усиливающийся и стойкий резонанс. И если при этом мы обязаны в первую очередь искать роль майор-генов, то не только в силу данных о шизофрении, но и потому, что на данном уровне наших знаний именно и только майор-гены могут вывести нас на первичный биохимический дефект, именно и только майор-гены обуславливают подлинно высокую и предсказуемую величину риска для родственников, тогда как при всех ухищрениях математического и псевдологического анализа минорных генов они только в исключительных



случаях, например на провокационном фоне, проявляют анализируемый эффект.

Все сказанное отнюдь не исключает значения минорных факторов. Их роль достаточно проиллюстрирована не столько относительной редкостью менделирования болезней (во многих случаях это объясняется неполной пенетрантностью мономерного предрасположения), сколько резкой контрастностью между конкордантностью ОБ и ДБ (явно свидетельствующей о расщеплении по многим генам). Еще важнее, что исследования продукции гемоглобинов при гетерозиготности по любому мутантному гену показали, что почти любой мутант структурного гена вызывает гораздо меньшую продукцию своего мутантного гемоглобина по сравнению с немутантным аллелем.

Это правило, вероятно, распространяется на синтез других полипептидов. Таким образом, мутационный процесс непрерывно насыщал человечество минорными мутациями, которые наряду с балансированно-полиморфными системами обеспечивают очень большую вариативность генотипов. Совершенно ясно также существование систем множественного обеспечения и гомеостатических систем, действующих по принципу плюс—минус-взаимодействия.

Проблема заключается в том, что через все эти системы могут «прорываться» до уровня оказания резкого патогенного действия на больного и его близких родственников преимущественно доминантные или рецессивные майор-гены.

### **Полилокусность шизофрении и превалирование неисчерпаемо гетерогенных мономерно-доминантных мутаций**

Несмотря на доминантность наследования, т. е. неукрываемость от отбора, шизофрения встречается во всех странах мира примерно с частотой 0,85%. Естественно, что ни в одной стране ее нельзя втиснуть хоть в сотни родословных — для того, чтобы скомпенсировать убыль из-за низкой плодовитости, в каждой стране с многомиллионным населением, т. е. с многими десятками тысяч больных, шизофрения должна была возникать мутационно, заново сотни или тысячи раз.



Неизбежно возникают следующие вопросы: 1) откуда берется такая высокая частота возникновения мутации, вызывающей шизофрению, если индивидуальный нормальный ген мутирует в аномальный с частотой порядка 1 раз на миллион яйцеклеток или спермиев за одно поколение, как это показали Stevenson и Kerr (1967)? Хотя можно придумать немало других ответов, реальным и неизбежным остается только один.

В геноме человека существуют тысячи генов, совокупность нормального действия которых только и может обеспечить нормальное, нешизофреническое мышление, тогда как переход любого из них в мутантное состояние приводит к шизофреническому нарушению, а суммарная частота мутирования тысяч генов настолько высока, что компенсирует постоянную убыль мутантных генов из популяции. Следовательно, с генетической и первично-биохимической точки зрения шизофрения по существу неисчерпаемо гетерогенна. Прежде чем перейти к доказательству того, что эта болезнь и топографически очень гетерогенна, нужно остановиться на мере ее наследственной гетерогенности, ответить на вопрос, насколько часто мутации, независимо друг от друга возникшие, могут точно совпадать на генно-нуклеотидном уровне.

По ряду причин, прежде всего из-за неточности регистрации наследственных болезней, редкости доведения изучения выявленных мутаций до аминокислотного уровня, мы можем по вопросу о частоте идентичных мутаций полагаться только на данные о повторном возникновении гемоглобинов М (доминантно наследующихся метгемоглобинемий). Дело в том, что эти мутации гемоглобиновой молекулы, вызывая стойкое образование в крови метгемоглобина М, сразу привлекают внимание и точно диагностируются. Стойкая синюшность лица, как правило, привлекает внимание врачей, доминантное наследование признака прослеживается легко. В США, Канаде, Франции, Англии, ФРГ, Скандинавских странах, Японии и некоторых других все случаи метгемоглобинемии были выявлены и обследованы до мономолекулярного уровня. К настоящему времени выявлено пять различных доминантных метгемоглобинемий (Саскатун, Милуоки, Гайдпарк, Бостон, Ивате-Канкаки). Среди этой группы почти не было отмечено случаев строго повторного мутирования, и можно думать, что совершенно идентичные мутации отделены друг от друга по месту

возникно  
Мутат  
достаточн  
локально-  
чальника  
альные фо  
хотя устан  
населения  
мутаций,  
сколько ж  
нантную ш  
возникнове  
ных на нук  
среднюю ча  
дивидуально  
(1967), близ  
марной час  
0,001 неточн  
личина не ч  
лучили для  
нов тяжелой  
Что каса  
никновения  
возможность  
рующих с ча  
трофии типа  
кислотное за  
скому эффек  
вые мутаций  
Гипотеза о  
те каких-либо  
высказанная е  
альных подтве  
одиночных еще  
er-Kimling и M  
сибсов и жизн  
Наоборот, имен  
сибсы в недавн  
шлом, отличали  
Наконец, мо  
таком типичном  
как структурным  
1500 возникающ  
тогда как все



возникновения многомиллионными толщами населения.

Мутации шизофрении, аллельные друг другу, тоже достаточно редки, хотя не исключено, что многие из них локально-этнически распространены эффектом родоначальника. Впрочем, этнически или географически специальные формы шизофрении пока почти не обнаружены, хотя установление того, что уровень шизофрении среди населения поддерживается повторным возникновением мутаций, заставляет обратить внимание на вопрос, сколько же локусов ответственно за мономерно-доминантную шизофрению и насколько вероятно повторное возникновение повторных мутаций, совершенно идентичных на нуклеотидно-аминокислотном уровне. Принимая среднюю частоту клинически значимого мутирования индивидуального гена, согласно данным Стивенсон и Керр (1967), близкой к  $1:1\,000\,000$ , можно получить по суммарной частоте возникновения мутаций шизофрении  $0,001$  неточную величину порядка  $1000$  локусов. Эта величина не чрезмерна, так как Morton с соавт. (1977) получили для некоторых популяций число мономерных генов тяжелой олигофрении, близкое к  $350$ .

Что касается вопроса о вероятности повторного возникновения строго одинаковых мутаций, то, не исключая возможность существования генов шизофрении, мутирующих с частотой гена гемофилии или мышечной дистрофии типа Дюшенна, при которых почти любое аминокислотное замещение приводит к одинаковому клиническому эффекту, следует полагать, что строго одинаковые мутации чрезвычайно редки.

Гипотеза о распространении шизофрении в результате каких-либо систем балансируемого полиморфизма, высказанная еще в 1964 г. Huxley с соавт., никаких реальных подтверждений не получила (за исключением одиночных еще не подкрепленных сообщений Eglenmeyer-Kimling ■ Nicol, 1969, о повышенной плодовитости sibсов и жизнеспособности детей больных-пробандов). Наоборот, имеются данные, что и больные, и шизоидные sibсы ■ недавнем прошлом, тем более в отдаленном прошлом, отличались низкой плодовитостью.

Наконец, может быть, стоит напомнить, что даже в таком типичном балансируемом-полиморфном локусе, как структурный ген бета-цепи гемоглобина, только  $3$  из  $1500$  возникающих мутаций были подхвачены отбором, тогда как все остальные дрейфуют на семейном уровне.



## Причины низкой пенетрантности шизофрении

В поисках причин пенетрантности и варьирующей экспрессивности шизофрении мы должны прежде всего обратить внимание на то, что почти все проявляющиеся в раннем возрасте мутации шизофрении должны были решительно отметаться естественным отбором из-за малой жизнеспособности рано заболевшего, из-за его малых шансов оставить или вырастить потомство.

Кроме того, необходимо обратить внимание на то, что почти каждый случай раннедетской и детской, т. е. наиболее пенетрантной и экспрессивной шизофрении должен был диагностироваться как олигофрения, даже в том случае, если в семье обнаруживалась шизофрения. Действительно, случаи недифференцированной олигофрении в шизофренических семьях встречаются не так уж редко, однако при анализе шизофрении они обычно игнорируются так, как если бы между обеими болезнями не могло быть никакой причинно-генетической связи. Между тем она должна неизбежно существовать. В качестве примера можно сослаться на то, что в исследовании 37 пар близнецов-шизофреников (Е. Я. Лившиц, 1970) у 6 из 34 близнецов ■ преморбидном состоянии фигурирует дебильность. В 5 случаях она перешла в шизофрению, в одном случае — в «норму» (вероятно, в результате социальной адаптации). Аналогичные примеры олигофрении в парах близнецов хотя бы с одним больным шизофренией в паре, а особенно среди семей с шизофреническим отягощением, достаточно часты, чтобы можно было считать их случайностью.

С другой стороны, очень поздно развивающиеся формы шизофрении не так уж легко отграничить от явлений дереализации и деперсонализации с различной бредовой симптоматикой, развивающейся при различных старческих деменциях, в том числе при атеросклерозе сосудов мозга.

Таким образом, полно-пенетрантные сверххране и сверхпоздно проявляющиеся шизофрении выпадают из генетического анализа, проходя под другими и во всяком случае спорными диагнозами. Но все это лишь подводит к основной проблеме — механизму неполной пенетрантности и неполной экспрессивности подавляющего большинства мономерно-доминантных генов шизофрении, да-



же с учетом того, что полно-пенетрантные или полно-экспрессивные доминантные мутации шизофрении прекращали свое существование с единственным мутантом. В чем же решение этой основной загадки?

Мы обязаны рассматривать мозг не только как систему, лучше всех других органов защищенную механически, но и как систему, имеющую множество компенсирующих механизмов. Это чрезвычайно наглядно доказывается явлениями компенсации проникающих ранений мозга у нестарых людей. То, что мозг действительно является в высшей степени «защищенной» системой, видно по восстановлению различных функций мозга ■ периоды ремиссии при рассеянном склерозе или порфирии, однако в наивысшей мере эта способность компенсации проявляется в мышлении, вероятно, за счет новых синаптических связей. Хорошо известно, что даже удаление значительных участков лобных долей, при условии односторонности удаления, не нарушает существенно функцию мышления.

Но именно тем, что только симметричное двустороннее поражение каких-либо участков мозга нужно для перевода нормального мышления в шизофреническое, объясняется почти постоянный факт неполной пенетрантности ■ экспрессивности шизофренических генотипов, а также связь высокой пенетрантности с высокой экспрессивностью, которая так отчетливо выступает при сопоставлении тяжелой шизофрении в исследованиях 1928—1961 гг. со всеми формами шизофрении в исследованиях 1963—1969 гг.

Рассматривая генетику шизофрении, нельзя не напомнить о четверне однояйцевых близнецов Geyain, которым посвящена обширная монография под редакцией Rosenthal (1963). Все 4 близнеца, имевшие общую массу 6,3 кг, были помещены в инкубаторы. Несмотря на несомненную психопатичность отца, дети имели коэффициент интеллекта (тест Станфорда—Бине) от 100 до 110. В 6 лет они болели пиелитом, в 7 — свинкой, в 8 — корью, в 11 — ветрянкой, в 12 лет — краснухой. В школе они занимали места ■ числе первых 30—60 из общего числа 333 обучавшихся. Все они в школе упорно работали, а по окончании школы стали секретаршами или стено-



графистками. Шизофрения у них началась в 22, 23, 24<sup>1/2</sup> и 32 года. У первой заболевшей (Нора) заболевание началось с острой формы, которая сменилась недифференцированной, затем кататонической, далее гебефренической и снова недифференцированной. У трех заболевших позднее вначале имела кататония, сменившаяся затем недифференцированной и гебефренической формами. Эта четверня показывает не только несомненную доминантность наследования предрасположения, но и то, что при одном и том же генотипе развиваются последовательно самые различные клинические формы шизофрении; так, у Эстер одно время проявлялись и параноидные черты. Клиническая классификация, таким образом, расходится с несомненным генетическим единством ■ большим сходством довольно благоприятных ■ притом общих условий среды.

Способность нашей центральной нервной системы к переработке информации, автоматически отвергать или отстранять ненужную, путающую информацию, идущую из правого или левого полушария, демонстрируется элементарным опытом: внимательно читая, надо неплотно прикрывать один глаз ладонью; сразу или через несколько секунд наше сознание перестанет воспринимать информацию от ладони как ненужную, мешающую. Замечаться будет (при открытых обоих глазах) только информация от читающего глаза, безразлично левого или правого.

Этот элементарный опыт указывает на наличие в норме таких систем, которые способны «автоматически» выключить неправильную, ненужную, не заслуживающую внимания информацию, так что мышление идет на основе лишь реальной, нужной информации.

Эта система обеспечения нормального мышления, базирующаяся на относительно независимом функционировании обоих полушарий, помогает понять также и чрезвычайную вариабельность клинического течения болезни у индивида, у пары ОБ, у больных членов одной семьи, т. е. при полной идентичности всего генотипа (у индивида и пары ОБ) или при общности основного доминантного гена (у родственников). Моделируя клинические проявления при полной экспрессивности гена в его поле действия в одном полушарии и неполной в другом, в первом приближении можно предположить, что выйдет из строя лишь то звено переработки информации, прогнози-



рования, принятия решения, планирования, которое поражено в обоих полушариях. Но что произойдет в результате вступления в строй тех компенсирующих систем, систем гомеостаза, которые так хорошо изучены, например, на регуляции состава крови? Перед психиатром-клиницистом и невропатологом встает нелегкая задача локализационной расшифровки тех ощущений, которые возникают у больного. Как бы ни были нелепы жалобы больного, как бы они ни расходились с объективной реальностью, за жалобами со стороны, например, вегетатики при ее объективно нормальном состоянии скрывается характер поломки механизма переработки информации со стороны внутренних органов, и по описанию жалоб можно установить топологию, структурно-системную локализацию дефекта. Чем больше жалобы не соответствуют действительности, тем они более информативны в отношении топографической или функциональной локализации поломки.

Очень поучительно, например, описание ряда доброкачественных форм шизофрении, при которых больной испытывает различные галлюцинации, однако в состоянии отбросить их и заниматься своим делом, понимая, что слышимые им голоса и повеления представляют собой лишь болезненные явления, с которыми не надо считаться. В результате при несколько сниженной работоспособности больной сохраняет целостность личности и в известной мере полноценность.

Одной из загадочных сторон шизофрении, сбивающей с толку и психиатров, и генетиков, является внутрисемейная изменчивость болезни, т. е. постоянное наличие клинически разных форм шизофрении. Для понимания этого необходимо учитывать, что:

1) очень ранние и тяжелые формы шизофрении пройдут не под диагнозом детской шизофрении или аутизма, а под диагнозом слабоумия, вплоть до идиотии;

2) менее ранние формы шизофрении неполно-пенетрантны, неполно-экспрессивны;

3) Б. Л. Астауров обнаружил при неполной пенетрантности и независимом проявлении мутации на правой или левой стороне тела, что вероятность одновременного поражения и правой и левой стороны тела равна квадрату вероятности поражения одной из сторон;

4) явления доминирования одного полушария мозга над другим касаются далеко не всех функций мозга и в



принципе играют второстепенную роль (6% людей левши и остаются полноценными, Леонардо да Винчи был левшой, многие мыслители и фехтовальщики тоже);

5) оба полушария мозга — двойная система обеспечения; выпадение функции участка одного полушария часто компенсируется при ненарушенности функций другого полушария (неплохая иллюстрация — сохранность полноценного мышления Л. Пастера после инсульта);

6) полное развитие шизофрении может быть у того члена семьи, у которого симметрично и достаточно полно поражена одна из тканей, структур, систем мозга, незаменимая для сохранения нормального мышления. У его родича с тем же генотипом (как у однояйцевых близнецов) может быть полностью поражен правый участок, а левый — неполностью и слабее, либо наоборот. Тогда возникает полная и частичная компенсация и иное клиническое проявление, чем у более тяжело больного родича. Отсюда: а) неодинаковость клинической картины у больных членов семьи; б) наличие здоровых передатчиков шизофрении; в) частые «проскоки» (отец-мать здоровы; больны один из их братьев-сестер отца или матери либо один из братьев-сестер одного из дедов или бабок больного).

Локализацию поражения лучше определять в начальных стадиях болезни, пока не произошли наслоения и не очень сказалось медикаментозное или шоковое лечение.

Совершенно ясно, что у больного, слышащего никем не сказанные слова или видящего совсем не то, что есть на самом деле, воображающего то, чего на самом деле в помине не было, жалующегося на боли в каком-либо внутреннем органе, в действительности здоровом, вовсе нет симуляции, он честно рассказывает о том, что ему представляется. Но может быть, его обманывают органы слуха, зрения, обоняния, тактильные чувства? Нет, они у него нормальны. Значит, ясно, что все дело в неправильном функционировании каких-то из бесчисленных структур мозга. Но в таком случае прежде всего надо разобраться, какие же участки, структуры, системы мозга у данного больного, с его особенностями, функционируют аномально. И здесь скрещиваются молекулярно-генетический и популяционно-генетический подходы, свидетельствующие о неисчерпаемом разнообразии мутационных изменений, порождающих шизофрению, с невро-



логическим подходом, устанавливающим строгую архитектурную локальность поражения мозга при каждом из ныне диагностируемых неврологией наследственных поражений центральной нервной системы. Но если можно к настоящему времени назвать много тысяч разных мутаций, поражающих центральную нервную систему и вызывающих болезни, известные невропатологам, то сколько тысяч разных мутаций должны вызывать те различнейшие нарушения психических функций, которые ныне объединяются названием шизофрении? Необходимо указать на то, что благодаря большой взаимокомпенсирующей способности обоих полушарий многие локальные поражения одного полушария, одного восприятия могут полностью компенсироваться другим полушарием, развивающимся в некоторой мере автономно. То, что такая компенсация имеет место, можно иллюстрировать элементарным примером того, как искаженное восприятие одним полушарием незаметно компенсируется другим. Например, известно немало случаев, когда окулист поражал своего пациента сообщением: «Вы читаете одним глазом, другой только при сем присутствует. Потрудитесь надеть очки, чтобы читать обоими глазами». Пациент не верит, попеременно закрывает ладонью то правый, то левый глаз и только таким путем убеждается, что окулист прав, чтение идет только одним глазом, причем это незамеченно длилось годами. Здесь для нас существенно не состояние органов зрения, а то, что их односторонний дефект незаметно для пациента компенсировался в мозге именно на уровне переработки информации: отсеивалось и абсолютно не работало, не мешало туманное восприятие одним глазом, замечалось только четкое восприятие другим. Приведенный пример, конечно, упрощает, даже вульгаризирует суть дела. Но зато наглядно обнаруживается существование компенсаторных механизмов, отсеивающих туманные, неясные образы, поступающие в одно полушарие, существование корректирующих аппаратов, систем многократного обеспечения правильной фильтрации информации на уровне ее переработки, прогнозирования, принятия решений.

Rosenthal ■ Bigelow (1972), изучая мозг группы больных хронической шизофренией, обнаруживали только большое увеличение мозолистого тела. Но при аномалии мозолистого тела, через которое идет обмен информацией между обоими полушариями, может быть нарушена



коррекция поражений одного полушария симметричными участками другого.

Dimond и Beaumont (1974) провели опыт с тремя группами пациентов: а) с длительной и активной шизофренией, б) с аффективным расстройством или состоянием тревожности, в) с психически нормальными лицами, страдающими обменными или системными заболеваниями. Больным надо было за 10 с распознать цифры, сравнивать их, распознавать буквы, сравнивать их ■ сравнивать формы. Оказалось, что больные шизофренией отстали от больных аффективными и еще более от психически здоровых и что при шизофрении плохо работали оба полушария или левое полушарие работало хуже правого.

Для авторов исследования это лишь подтверждает превалирующую роль правого полушария в работе с цифрами. Для нас же важно корригирование левого полушария правым.

Dimond и Beaumont пришли к следующему выводу: «Когда надо сравнивать материал, разделенный между полушариями, больные шизофренией проявляют существенную дисфункцию. Они не способны опознать стимул. Это указывает на дефект интеграции между полушариями в форме синдрома разобщения. Можно утверждать, что эти результаты — следствие односторонней функциональной аномалии, но в таком случае разделенное предъявление давало бы лучшие результаты по сравнению с предъявлением здоровому полушарию».

Конкретные мутации, симметрично поражающие участки лобных долей, а также другие участки коры, ответственные за адекватное восприятие мозгом (а не периферическими нервами) внешних раздражений, за адекватную переработку их, за правильную интеграцию интересов, за память, прогнозирование, принятие решений, планирование, короче, за высшие формы мышления (причем именно у людей молодого и среднего возраста), по существу никем не описаны. Однако ясно, что гены, ответственные за развитие и правильное функционирование соответствующих участков мозга (их ткани по массе составляют не менее двух третей массы всего мозга), не могут быть особо устойчивыми к мутагенезу. Как известно, они состоят из разных чередований все тех же четырех кодирующих нуклеотидов (аденина, гуанина, тимина, цитозина), что и другие гены.



Л. Г. Калмыкова (1974, 1976), установив по первоисточникам и в результате экспедиционных исследований, что наследственные нервные поражения представлены не 300 (примерно) нозологическими единицами, как считали раньше, а многими тысячами независимо возникающих мутаций, тем самым показала, что и участки мозга, не дающие четкой неврологической симптоматики, поскольку их функция — принятие решений и мышление, тоже должны нарушаться беспредельным разнообразием мутаций.

Нарушение любой функции, связанной с высшими формами мышления, может выразиться преимущественно в двух формах — слабоумии и шизофрении.

Рассматривая мозг как целостную систему, как черный ящик с вводом в виде каких-то туманных наследственных предрасположений к дефектам интегративных функций, можно избавиться от необходимости более глубокого анализа. Однако неврология ясно показала существование автономных отделов мозга со строго специфичной архитектоникой. Ясно, что всякая дифференциация (а нормальное мышление может осуществляться только на основе интегративной деятельности чрезвычайно многочисленных и предельно дифференцированных групп клеток, структур и систем) связана с дерепрессией относительно немногих и репрессией сотен тысяч или миллионов генов, с соблюдением строгой временной и пространственной закономерности этого процесса (иначе было бы невозможным внешнее сходство психических процессов у отдельно воспитанных однояйцевых близнецов). Отсюда ясно, что наряду с мутациями, блокирующими какой-либо процесс в органе в целом, должны существовать и мутации, затрагивающие процесс или структуру, гораздо более ограниченные. Но именно ткань мозга, которая дифференцирована на множество очень специфичных структур и систем (ядра, проводящие, ассоциационные пути и т. д.), должна как никакая другая поражаться мутациями с узким полем действия. Иными словами, наследуется не та или иная клиническая картина шизофрении, наследуется предрасположенность к дефекту функции той или иной структуры мозга, участвующей в процессах переработки информации с периферии, и ее интеграции в процессах прогнозирования, принятия решений, планирования, в управлении произвольными действиями.



«Мозаичность» функции мозга можно превосходно наблюдать у старых людей или людей с каким-либо несомненно органическим поражением мозга. Например, пожилой человек может почти полностью утратить память на имена или телефоны, вместе с тем сохраняя знание полудюжины языков и массу сведений о людях, имена которых он не может вспомнить без напоминания или записной книжки. Старый человек иногда может терять представление об окружающих его родственниках, но живо интересоваться, превосходно разбираться в текущих политических событиях. При сифилисе мозга (прогрессивном параличе) может, например, сохраниться пламенное красноречие, широкий размах мышления и быть утрачена способность в уме сложить две двужначные цифры.

Наконец, хотя нервные клетки, как казалось в прошлом, плохо регенерируют, существование множества коллатеральных связей ■ усиленный ток аксоплазмы с колбами роста могут устранять местные повреждения; они могут временами компенсироваться за счет коллатералей или за счет проторения новых связей, как это постоянно наблюдается при органических поражениях мозга; однако наследственное поражение определенного участка ткани мозга может повлечь за собой нарушения функций и далеко за пределами поля действия гена.

Мозг, будучи ■ высшей степени интегрированной системой, характеризуется чрезвычайной дифференцированностью своих функций; эта дифференциация перекрывается наличием систем множественного обеспечения и репараций, например в форме установления коллатеральных связей; «...травмы мозга в период становления человечества были достаточно часты, и естественный отбор неизбежно должен был выработать множество компенсационных механизмов...» «...Неосложненные проникающие раны быстро обнаруживают тенденцию к регрессии, местному отграничению и компенсации мозговых расстройств, даже в случаях с большими «корковыми дефектами»; «...Опыт оперативного удаления лобной доли в нейрохирургии и лейкотомии в психиатрии показывает огромные возможности функционального приспособления и перестройки» (А. С. Шмарьян, 1949). Однако именно травмы, тромбозы или опухоли мозга задолго до эры вживленных электродов позволили установить относительную независимость одних функций от других и

связать эти функции с  
Травмы, тромбозы,  
или уже давно  
ния, которые пр  
ностью феноко  
прессивные псих

### Проблемы локализации

Органические поражения  
но копируют разн  
и разные формы  
дственными пора  
чем перейти к к  
димо привести не  
на (1949): «Псих  
эктомии, оторван  
часто обнаружива  
главным образом  
тельности. Между  
дневной жизни да  
интеллекта, аффе  
т. е. личностные и  
ся описанная Пенф  
после удаления пр  
руживала каких-л  
лекта, проявляла  
ральные и эстетиче  
ко обнаружилось г  
циативы в области  
Отсюда вывод авто  
эктомии, в особенно  
зывают значительно  
высших форм нервн  
ка». Сопоставляя ре  
ражений, А. С. Шма  
правильного аутоана  
лость, эйфория, безм  
оживление низших в  
онейродно-фантастич  
ям и неправильном  
ления по Брюкнер  
и А. С.



связать эти функции с определенными участками мозга. Травмы, тромбозы и опухоли разной локализации позволили уже давно наблюдать такие расстройства мышления, которые при условии игнорирования этиологии полностью фенокопировали шизофрению и маниакально-депрессивные психозы.

### Проблемы локальности

Органические поражения мозга разной локализации фенокопируют разные формы шизофрении. Следовательно, и разные формы шизофрении должны вызываться наследственными поражениями разных отделов мозга. Прежде чем перейти к конкретизации этого положения, необходимо привести некоторые высказывания А. С. Шмарьяна (1949): «Психологический эксперимент и случае лобэктомии, оторванный от реальной повседневной жизни, часто обнаруживает тонкие, малозаметные нарушения главным образом мнестическо-интеллектуальной деятельности. Между тем эти больные в условиях повседневной жизни дают выраженные нарушения высшего интеллекта, аффективности, критических способностей, т. е. личностные изменения». Несколько ниже приводится описанная Пенфильдом больная (его сестра), которая после удаления правой префронтальной зоны «не обнаруживала каких-либо формальных расстройств интеллекта, проявляла такт, не потеряла чувство юмора, моральные и эстетические установки не изменились». Однако обнаружилось глубочайшее нарушение функции инициативы и области планирования и обобщения действия. Отсюда вывод автора, что «случай префронтальной лобэктомии, и особенности двусторонней, убедительно показывают значительную роль лобных долей в интеграции высших форм нервно-психической деятельности человека». Сопоставляя результат топографически разных поражений, А. С. Шмарьян отмечает: «При базально-лобных поражениях вместо тоски, тревоги, беспокойства и правильного аутоанализа у больных наблюдается вялость, эйфория, безмятежность, упрощение чувствований, оживление низших влечений и некритичное отношение к онейроидно-фантастическим построениям, конфабуляциям и неправильному поведению». Двусторонняя лобэктомия по Брюкнеру в основном расстраивает синтез мышления, и А. С. Шмарьян пишет: «Основной радикал при



двусторонней резекции лобных долей характеризуется нарушением высшего интеллекта (целенаправленный самоконтроль и расстройство синтеза мышления, критики), аффективности (эмоциональное уплощение вплоть до тупости) и поведения в целом (асоциальное, некритичное поведение). В то же время автоматизированные функции интеллекта, знания и навыки прошлого, элементарные суждения, рефлекторная сфера остаются в значительной мере сохранными».

Совсем иные психические изменения наблюдаются при других локализациях поражения: «Медленно растущие фибриллярные астроцитомы и олигодендроглиомы лобно-височной локализации особенно часто дают картины, сходные с клиникой генуинной эпилепсии... при опухолях головного мозга эпилептические синдромы возникают не потому, что опухоль провоцирует скрытую судорожную готовность, а в результате определенной локализации и качества патологического процесса».

Все сказанное относится и к отдельным симптомам: «Галлюцинации при лобных опухолях отличаются от височных в первую очередь тем, что носят характер истинных галлюцинаций, больные относятся к ним некритически и оценивают их как реальные события».

Едва ли целесообразно приводить дальнейшие примеры зависимости симптоматологии от локализации поражения в лобных долях; подчеркнем лишь особую выраженность психических аномалий при двусторонности поражения. Разумеется, тяжелейшие нарушения психики, как бы временные фенокопии психических болезней, могут вызывать не только опухоли или механические травмы, но и токсикозы.

В отношении параноидной шизофрении имеется ряд данных о том, что она очень точно моделируется амфетаминовыми психозами, которые характеризуются раздражительностью, недоверчивостью, подозрительностью, кверулянтством, агрессивностью и идеями преследования (Swanson, Smith, 1961), причем даже у больных, в прошлом никаких психозов не имевших. Более того, амфетамин порождает характерный параноидный тип мышления. Теории по этому поводу различны. Askevold (1959) излагает психогенную гипотезу. Имеется и другая гипотеза, согласно которой амфетамин блокирует обмен норэпинефрина. Параноидная симптоматика со зрительными галлюцинациями и мистическими представлениями



порождается LSD, причем сохраняется надолго. Становится все более ясным и то, что инфекционные болезни, как тиф и трипанозомиаз, нередко сопровождаются агрессивностью, кверулянтностью, делюзиями и бредом преследования шизофренического типа. Мания величия, мания преследования — обычные следствия сифилиса мозга.

Следовательно, существует множество органических поражений, частично имитирующих тот или иной шизофренический процесс.

По поводу фенокопирования шизофрении можно привести выдержку из статьи М. С. Гуревича (1949), посвященной галлюцинаторно-параноидной форме сифилиса: «Болезнь обычно развивается постепенно; на первом плане в картине болезни стоят бред и галлюцинации, преимущественно слуховые; часто идеи преследования, иногда величия, которые бывают связаны со слуховыми обманами чувств. Нередко болезнь принимает форму шизофренического синдрома с бредом преследования и воздействия. Иногда бывают эпизодические состояния возбуждения и спутанности. В течение болезни обычны длительные ремиссии. В большинстве случаев больные остаются доступными и могут иногда даже продолжать работу. Слабоумие наступает медленно и не достигает особенно глубоких степеней. Неврологические симптомы при этой форме обычно сравнительно мало выражены...» «...Галлюцинаторно-параноидная форма мозгового сифилиса требует дифференцирования главным образом от шизофрении...»

Таким образом, несомненно, что чисто инфекционные нарушения некоторых структур мозга могут достаточно полно фенокопировать шизофрению.

Около 5—10% больных аддисоновой болезнью страдают параноидным психозом; он возникает не только при гипо-, но и при гиперфункции надпочечников (синдроме Кушинга), при гипо- и гипертиреозе. Некоторые виды внутричерепной патологии вызывают параноидные черты, и возможно, что этот психопатологический синдром связан с особыми участками мозга. Malamud (1967) отметил систематизированный бред у 5 из 18 больных с опухолями в области гиппокампа, третьего желудочка и некоторых других отделов мозга, связанных с лимбической системой. Наиболее убедительны в этом отношении опыты Дельгадо с введением электродов в миндалины



или гиппокамп; ему удалось дистанционным импульсом добиться как возбуждения, так и снятия параноидно-агрессивного поведения, не нарушая в остальном ни интеллект, ни образ действий.

Таким образом, шизофрения в целом может быть лишь сборным понятием, в котором объединяются как некоторые наследственные болезни, поражающие мозг в целом, так и бесчисленные поражения участков лобных, височных и теменно-затылочных областей; очевидно, что эти локальные поражения могут нарушить мышление в целом, причем самым причудливым образом. Но для того чтобы опровергнуть господствующую трактовку шизофрении, как единого заболевания, эти общие соображения, разумеется, совершенно недостаточны. Отказ от уже начавшего развиваться локализационного принципа в подходе к шизофрении лишь частично объясняется господством в психиатрии установок на связывание болезни с функцией мозга именно как целого, как чисто интегративного органа. Основную роль в отходе от конкретно-аналитического пути сыграло чрезвычайное разнообразие проявлений шизофрении, недоучет явлений неполной пенетрантности и экспрессивности, возможность строить почти бесчисленные наукообразные гипотезы о ее наследовании. Существенную роль сыграло также отделение неврологии от психиатрии и, самое главное, незнание неизбежности существования исчерпаемого разнообразия форм шизофрении.

В результате вопрос о возможной связи важнейших форм шизофрении с определенными структурами мозга до самого последнего времени почти перестал привлекать внимание психиатров.

Но дает ли нейрофизиология основание выделять из функции целостного мозга отдельные, автономные функции, привязанные к определенным анатомическим структурам, которые, будучи пораженными, окажутся нарушителями процесса мышления, будут искажать его, вызывать кататонии, зрительные, слуховые, и частности вербальные, галлюцинации, искажать, например, представление о собственном теле, видение собственного тела, нарушать планирование и принятие решений?

Предоставим слово А. Р. Лурия (1966) — авторитетнейшему исследователю «мыслительных» долей мозга:

«Известно, что очаговое поражение мозга может исключить из деятельности ограниченные участки коры го-



ловного мозга, имеющие четкую структурную характеристику связи и достаточно определенное функциональное значение. Известно вместе с тем, что поражение одних, так называемых первичных, зон коры приводит обычно к ограниченному нарушению элементарных форм деятельности определенных анализаторов (зрительного, слухового, тактильного, двигательного), ■ то время как поражение других, так называемых вторичных, зон нарушает более сложные формы деятельности мозга, иногда объединяющие целую группу совместно работающих анализаторов. Известно, наконец, что поражение этих вторичных (и в еще большей степени более сложных третичных) зон мозговой коры или их связей может приводить к нарушению таких форм работы мозга, как симультанные (пространственные) или сукцессивные (временные) синтезы, в одних случаях проявляющиеся в пределах одного (тактильного, зрительного, слухового, двигательного) анализатора, в других же выходящие далеко за пределы одной модальности».

«Такая возможность поражения ограниченных участков мозга приводит к важным следствиям. Вызывая выпадение одного из факторов, лежащих в основе психической деятельности (например, возможность симультанного, пространственного, синтеза), очаговое поражение мозга неизбежно приводит к нарушению всех тех форм психической деятельности, в состав которых входит этот фактор, оставляя сохранными формы психической деятельности, в состав которых этот фактор не входит». По А. Р. Лурия, «поражение левой височной доли вызывает нарушение фонематического слуха, не отражаясь на ритмико-мелодическом восприятии речи и часто оставляя восприятие звуковысотных отношений достаточно сохранным». «...Изучение поучительного случая афазии у выдающегося композитора показало, что поражение левой височной области, вызвавшее грубое нарушение фонематического слуха, оставило музыкальный слух настолько сохранным, что он написал ряд выдающихся музыкальных произведений». (Ранняя глухота и последующая дирижерско-композиторская деятельность Бетховена общеизвестны.)

«Нейропсихологический анализ позволяет разрешить и обратную проблему — установить общие факторы в, казалось бы, глубоко различных формах психической деятельности. Такие ее формы, как ориентировка ■ про-



странстве, умение читать географическую карту, понимание сложных логико-грамматических отношений и арифметические действия в уме, с полным основанием могут показаться деятельностями, выполняемыми на различном (невербальном и вербальном) уровне и не имеющими друг с другом ничего общего...» «...Однако нейропсихологические наблюдения показывают, что поражение наиболее сложных (третичных) отделов нижнетеменной области (теменно-затылочной коры) левого полушария неизбежно приводит к нарушению всех этих видов деятельности».

Приводя конкретные примеры проявлений таких нарушений, А. Р. Лурия продолжает: «Внимательный психологический анализ показывает, что все эти виды психической деятельности включают в свой состав фактор симультанного (пространственного) синтеза».

«Располагая возможностью оказывать существенное кортикофугальное воздействие на работу ретикулярной формации и тем самым управлять состоянием активации всей коры, аппараты префронтальных и среднелобных отделов мозга играют, по-видимому, существенную роль в формировании предварительных, «предпусковых» синтезов и создании тех программ, которые направляют дальнейшее протекание поведения человека.

Интимно связанные с корковыми аппаратами внутренней речи, лобные доли мозга, по всем данным, принимают активное участие в выделении одних — соответствующих поставленным задачам — связей и торможении всех иных, побочных воздействий и обеспечивают высокоизбирательный характер психических процессов.

Они играют существенную роль в механизме сличения результатов действия с исходным намерением, обеспечивают оценку эффекта действия и выбор движения соответственно с упомянутой оценкой. Говоря иными словами, лобные доли мозга являются важным механизмом, позволяющим осуществлять вероятностное прогнозирование дальнейших событий, осмысленной деятельности человека...»

«То глубокое нарушение регуляции различных форм психической деятельности, которое возникает при поражении лобных долей мозга, является достаточно отчетливым подтверждением этих предположений...» «...Как нам теперь уже хорошо известно, в аппарате лобных до-



лей мозга можно выделить по крайней мере три совершенно различные системы. Одной из них являются заднелобные отделы, имеющие прямое отношение к центральному концу двигательного анализатора и обеспечивающие плавную, кинетическую организацию двигательных актов. Вторая из них, в которую входят медиобазальные отделы лобной области, интимно связана с древним мозгом и вегетативными центрами коры и по всем данным является аппаратом регуляции состояния возбуждения ■ связанных с ним аффективных процессов. Наконец, в состав лобных долей входят и префронтальные отделы коры, самые молодые по своему происхождению и, по-видимому, несущие самые сложные функции».

Выше говорится: «Клинический материал показывал, что двусторонние поражения лобных долей мозга вызывали заметные изменения ■ поведении...» И далее повторяется: «...двусторонние поражения лобных долей мозга вызывали заметные нарушения поведения» (см. также Лурия, 1973).

Четкость симптоматики именно при двусторонних поражениях мозга подкрепляет наши соображения о компенсирующем действии неповрежденного полушария и позволяет связать сумму данных о постоянных «проскоках» в генеалогии, о частой дискордантности одной из близнецов с давними исследованиями Б. Л. Астаурова о закономерностях асимметрического проявления мутации слева и справа.

На современном уровне наших знаний едва ли целесообразно рассматривать те внутрисемейные варианты шизофрении, которые могут возникать при одной и той же локализации поражения в левом или правом полушарии, что связано со специализацией полушарий. Мы не можем останавливаться также на возможных внутрисемейных вариантах, связанных с доминантностью полушарий. В принципе чрезвычайно существенно то, что левши ■ общем равноценны правшам, что они составляют около 6% населения и числят ■ своих рядах столь универсальных гениев, как Леонардо да Винчи и Микеланджело. Наконец, факт «переучивания» левшей доказывает потенциальную равноценность правого и левого полушария.

Вероятно, ■ дальнейшем клиницистам надо будет попытаться заранее прогнозировать внутрисемейные ва-



рианты шизофрении, исходя из вероятной зеркальности поражения полушария у больных сибсов и их родителей, потомков и более отдаленных родственников. Здесь же следует ограничиться лишь теорией в ее общей и, надо подчеркнуть, самой предварительной форме.

Совершенно очевидно, что использование органических нарушений и даже данных, полученных при помощи стереотаксической хирургии и глубинных электродов, может дать только самое приблизительное представление о топике наследственных поражений психики при шизофрении и маниакально-депрессивном психозе.

Принципиально важной является возможность интеграции ряда наук для междисциплинарного изучения патогенеза наследственных болезней психики.

Вместе с тем бросалось в глаза, что локальные нарушения функций мозга, вызванные травмами, опухолями, тромбозами, прогрессивным параличом, энцефалитами, без всякого шизофренического предрасположения вызывали психозы, которые почти или совсем не отличались от шизофрении. Показательны в этом отношении данные Ц. Б. Хайме (1967), которая при аутопсии больных, проходивших под диагнозом «шизофрения», не менее чем ■ 10% случаев обнаружила наличие опухоли или ревматизма мозга, т. е. существование фенокопий шизофрении, преимущественно с височной, таламо-экстрапирамидной и лобной локализацией поражений. Эти данные о психотических следствиях локальных поражений мозга ненаследственного характера, при которых риск заболеваний родственников не превышает средних для населения величин, ясно показывают, что при истинных шизофрениях риск для родственников существенно выше, чем это вытекало из эмпирических цифр, при вычислении которых этиология заболевания пробанда не верифицировалась после его смерти.

Но совершенно понятное и даже общеобязательное в свете популяционно-генетических и молекулярно-генетических данных непостоянство цитоархитектонических нарушений при шизофрении привело к роковому для решения проблемы негативизму: если есть органика, значит, нет шизофрении. Кроме того, бывает, что обнаруживаемые органические поражения рассматривают как следствие побочного действия психотропных медикаментов.

Типичная форма  
френоформных  
вающие локаль  
типичные вис  
нарушения м  
вместо того что  
кализации др  
ры и невропат  
субстрата — мозга.  
крытию топограф  
Это положение  
которое давным-дав  
вание. Дело в том,  
направления цитоар  
продолженного Клей  
также в период разв  
френия рассматривал  
либо как более или  
При этом подходе л  
ка, любое гистохими  
1—2—3 больных ли  
телем на примере др  
другими исследовате  
ных. Существовала и  
рой ни Клейст, ни А  
могли правильно по  
ционному, структур  
Дело в том, что во  
подлинная популя  
ствовала, молекуляр  
вала; к периоду же  
А. Р. Лурия молекул  
сложную науку, что о  
психиатров, невропат  
фологов и специали  
ческой анатомии моз  
четы как раз не толь  
неизбежность генети  
локализацию функ  
френии.  
Раскрытая еще в  
1930) независимость  
при автономной д  
нов объясняет



Типичен также подход к височной эпилепсии с шизофреноформными проявлениями. Налицо четкие, указывающие локализацию поражения данные ЭЭГ, налицо типичные височно-эпилептические приступы, налицо нарушения мышления по шизофреническому типу. Но вместо того чтобы на этом основании начать поиски локализации других шизофренических симптомов, психиатры и невропатологи, отрывая дефект мышления от его субстрата — мозга, даже не пытаются приступить к раскрытию топографии поражения.

Это положение имеет свое историческое оправдание, которое давным-давно потеряло всякое реальное основание. Дело в том, что период развития классического направления цитоархитектоники мозга, начатого Фогтом, продолженного Клейстом и другими исследователями, а также в период развития учения А. С. Шмарьяна шизофрения рассматривалась как единое, либо триединое, либо как более или менее гетерогенное заболевание. При этом подходе любая цитоархитектоническая находка, любое гистохимическое изменение, обнаруженное у 1—2—3 больных либо опровергалось тем же исследователем на примере других больных, либо опровергалось другими исследователями тоже на примере других больных. Существовала и более серьезная причина, по которой ни Клейст, ни А. С. Шмарьян, ни А. Р. Лурия не могли правильно подойти к топографически-локализационному, структурному представлению о шизофрении. Дело в том, что во времена Клейста и А. С. Шмарьяна подлинная популяционная генетика шизофрении отсутствовала, молекулярная генетика вообще не существовала; к периоду же появления локализационных работ А. Р. Лурия молекулярная генетика выросла в столь сложную науку, что она стала почти недоступной для психиатров, невропатологов, психологов, тем более морфологов и специалистов по функциональной и топографической анатомии мозга. Между тем приведенные расчеты как раз не только объясняют, но и доказывают неизбежность генетической, первично-биохимической и локализационно-функциональной, гетерогенности шизофрении.

Раскрытая еще в работах Б. Л. Астаурова (1929, 1930) независимость право- и левостороннего поражения при автономной дифференциации правых и левых органов объясняет нам также неполную пенетрантность



шизофрении, дискордантность ОБ, проскоки через поколения, поражения в боковых ветвях. Однако все эти решения приходится черпать из дисциплин, чрезвычайно далеких от психиатрии.

Рассмотрев совокупность противоречий, уведших психиатрию от тех направлений, которые десятилетия назад развивали ее крупнейшие представители, следует перейти к конструктивному анализу связи между различными формами шизофрении и поражениями различных структур мозга. Если установление такой связи действительно возможно, то тем самым врач получает возможность вычленения характерного для семьи поражения. Руководствуясь этим топографическим принципом, можно будет прицельно изучать здоровых передатчиков с явной или подпороговой патологией нервной или психической сферы. При этом вычленении особое значение имеют начальные стадии болезни, когда главный симптом еще не перекрыт вторичными. Необходимо проверить, можно ли связать тщательно выделенные Leonhard (1970) шесть типов кататоний, четыре типа гебефрений, шесть типов парафрений (системных) и три типа несистемных (периодических) шизофрений с функциональными нарушениями определенных структур, как это сделано в работе Л. Г. Колмыковой (1972). Если это удастся, то станет ясным, поражения каких именно структур (явных или стертых) следует ждать у тех родственников больного, через которых шла передача неполно-пенетрантного, неполно-экспрессивного гена.

Поскольку метод вживленных электродов еще не дал точной локализации тех структур, которые связаны с шизофреническим процессом, приходится опираться главным образом на данные, полученные при изучении тромбозов, опухолей и травм мозга как фенокопий различных наследственных поражений психики.

Совершенно ясно, что подобная попытка проецирования различных форм шизофрении на конкретные структуры мозга идет вразрез с господствующими направлениями и может носить только предварительный, гипотетический характер. Здесь важно только показать принципиальную перспективность и реальную возможность локализационной интерпретации. И если дальнейшее изложение пойдет в форме кратких тезисов, то лишь потому, что иначе каждую фразу пришлось бы начинать и кончать надоедливymi оговорками: «можно предпола-



гать, что...» или «по-видимому, не исключено». Мы позволяем себе опустить все эти обязательные придаточные предложения прежде всего потому, что они самоочевидны. Наконец, первично формулируя возможность коренного пересмотра общепринятых воззрений, начиная пролагать возможность новых подходов, нельзя опереться на систему данных, которая может быть получена только трудами сотен исследователей. Итак, все последующее должно восприниматься как предварительная схема, как иллюстрация возможности.

### **Введение в топическую генетику различных форм шизофрении**

Одной из поразительных особенностей чисто психиатрического подхода к шизофрении является то, что это заболевание рассматривается ■ отрыве от своего материального субстрата — мозга ■ тех его структур, совокупность нормальной функции которых только и может обеспечить нормальное мышление. В значительной мере это объясняется глубоким методическим разрывом между психиатрией, принявшей как наука преимущественно феноменологический описательный характер, психологией, посвятившей свое внимание преимущественно описанию и анализу происходящего на выходе из «черного ящика», и неврологией, которая, единственная из всех, целеустремленно связывала нарушения функций нервной системы с конкретными структурами мозга, мозжечка, пирамидными и экстрапирамидными путями, базальными ядрами, аппаратом координации и т. д.

Исследования, как уже упоминалось, выявили около 300 групп различных наследственных поражений нервной системы, с родственными клиническими проявлениями ■ пределах каждой группы, тогда как проведенное Л. Г. Калмыковой (1970, 1974, 1976) более детальное сопоставление внутрисемейных, внутриродовых, внутриизолатных симптомов показало, что почти каждая из групп представляет собой сборное понятие, объединяющее множество разновременно, разноэтнически, разнотерриториально возникших нозологических единиц, которые можно объединять в группы по чисто практическим соображениям, например для удобства преподавания, классификации и т. д.



Но на этом фоне существования многих тысяч разных мутаций, входящих в сферу изучения нейрогенетики, тем более должно было бросаться в глаза отсутствие мутаций, первично поражающих область белого вещества большого мозга и кору больших полушарий, функцией которых являлась связь между рецепторами внешних раздражений, их переработкой, памятью, интегративным и прогнозирующим мышлением, поведением. Это отсутствие мутаций, поражающих высшие функции мозга, столь же отчетливо выделялось на фоне обилия единичных мутаций, внутриутробно или с рождения столь сильно поражающих мозг, что развивалась какая-либо из бесчисленных мономерно наследующихся форм слабоумия (олигофрении).

Хотя высокая степень дифференцированности структур мозга, ведающих мышлением, высокая сложность биохимических процессов, в них протекающих, представлялась очевидной, все попытки «привязать» какое-либо психическое расстройство, какую-либо форму шизофрении к конкретным структурам мозга не приводили к положительному результату ■ были заброшены, несмотря на наличие положительных находок, как, например, у В. Н. Русских (1957). В СССР, где замечательно интересные работы по функциям лобных долей провел А. Р. Лурия со своей школой, стало господствовать воззрение, что наличие органического поражения исключает диагноз шизофрении. Однако совершенно очевидна невозможность достаточно детального гистохимического и цитоархитектонического изучения всего белого вещества и коры умершего больного. Более того, если разные формы шизофрении имеют разную топографическую локализацию и разную природу нарушений, то находка, сделанная у одного больного, почти неминуемо будет опровергнута находкой у другого, даже с клинически схожей формой. Более того, поражения ткани на молекулярном уровне, способные нарушить функцию отдельных групп клеток и мышление в целом, останутся вообще нераспознанными. Таким образом, отсутствие или слабость патоморфологической базы никак не опровергает гипотезу специфической локальности поражений мозга при различных формах шизофрении. Наоборот, противникам гипотезы надо объяснить, как возникает та или иная комбинация психических нарушений при отсутствии изменений материального субстрата.

Попытки  
делами мозга  
противоречат в част  
полигенном наследов  
И. П. Павлов  
«систему беспрепятствен  
жить на материальную  
о наложении на эту к  
понятий психиатрии.

Не лишне напомин  
делу подчеркивался не  
жащий пересмотру хар  
кого наложения. Помин  
же психическое наруше  
ниями во многих разны  
может быть вызвано и  
некоторых случаях с эк  
вия, чему наглядный пр  
ная дегенерация.

Л. Г. Калмыкова еще  
неисчерпаемой наследст  
нии, функциональной сп  
мозга и из тех форм, на  
ским характеристикам  
нила формы шизофрении  
по принципу локальност  
рительная картина топо  
ний мозга.

Как известно, для все  
чие галлюцинаций и бре  
галлюцинаторные воспри  
тивные, соматические и э  
как формальный интелл  
время. Как указала Л. Г.  
ческим данным соответст  
поражений теменной доли  
сти теменной доли наруша  
странства с затруднением  
двусторонней дезориент  
восточной образований те  
ми, причем различия  
ния». Говоря о ло



Попытки связать с какими-либо определенными отделами мозга различные формы шизофрении в корне противоречат, в частности, идеям о едином психозе и о полигенном наследовании шизофрении.

И. П. Павлов (1951—1952) предвидел возможность «систему беспространственных понятий психологии наложить на материальную конструкцию мозга». Вопрос идет о наложении на эту конструкцию беспространственных понятий психиатрии.

Не лишне напомнить, что ■ преддверии к этому разделу подчеркивался неизбежно предварительный, подлежащий пересмотру характер произведенной попытки такого наложения. Помимо того, что клинически одно и то же психическое нарушение может быть вызвано нарушениями во многих разных отделах мозга, это нарушение может быть вызвано ■ мутациями различных генов, ■ некоторых случаях с экстрацеребральным полем действия, чему наглядный пример являет гепато-лентикулярная дегенерация.

Л. Г. Калмыкова еще в 1972 г., исходя из принципов неисчерпаемой наследственной гетерогенности шизофрении, функциональной специализации различных отделов мозга ■ из тех форм, на которые по основным клиническим характеристикам распалась шизофрения, расчленила формы шизофрении, выделенные Leonhard (1975), по принципу локальности. Это первая заведомо предварительная картина топологической локализации поражений мозга.

Как известно, для всех парафрений характерно наличие галлюцинаций и бреда: наблюдаются иллюзорные и галлюцинаторные восприятия, аномальные проприоцептивные, соматические ■ эмоциональные ощущения, тогда как формальный интеллект может сохраняться долгое время. Как указала Л. Г. Калмыкова, это по неврологическим данным соответствует проявлениям локальных поражений теменной доли. «При поражении задней части теменной доли нарушается восприятие видимого пространства с затруднением ориентировки и ходьбы: пространственная дезориентация особенно сильна при двустороннем теменном поражении, ей сопутствуют расстройства образов тела и конфабуляции». «...Поражения височной доли наиболее богаты психическими симптомами, причем различными в зависимости от места поражения». Говоря о локализации поражений, вызывающих



обонятельные галлюцинации и иллюзии, вкусовые, не-  
оформленные слуховые галлюцинации, речевые, музы-  
кальные, деперсонализацию и дереализацию, дезинте-  
грацию двигательного восприятия, нарушения памяти и  
восприятия времени, а следовательно, способности по-  
следовательного мышления с фиксацией событий, автор  
пишет: «Так как височные доли связаны с лобными и  
лимбической системой, а все вместе они составляют ин-  
тегративную сенсомоторную систему для эмоций и на-  
строения, то их поражение вызывает нарушения конт-  
роля за висцеральными функциями». «...Поражение  
передней доли вместе с нарушением памяти сопровож-  
дается расстройством социального поведения, часто аг-  
рессивного свойства».

«...Психические симптомы сопровождают также пора-  
жения тех ядер таламуса, которые выполняют функции  
конечных переключений импульсов, идущих к опреде-  
ленным зонам коры, а также импульсов, идущих от лоб-  
ной коры. Поражение таламуса разобщает, таким обра-  
зом, кору и подкорковые системы...», что ведет в зави-  
симости от того, какие части таламуса и теменной доли  
поражены, к различным, но довольно специфическим  
психическим нарушениям, иллюзиям схемы тела, поло-  
жения и движения конечностей, искаженному восприя-  
тию форм предметов, слуховому восприятию, вкусу и  
обонянию.

«...Сопоставляя эти симптомы с леонгардовскими ти-  
пами поражений, мы видим, что основным симптомом  
фонематической парафрении тоже являются обильные  
слуховые галлюцинации. Можно допустить, что массив-  
ные органические и «проприоцептивные» галлюцинации, со-  
провождающие наряду со слуховыми ипохондрическую  
парафрению, зависят от поражения вентролатеральных  
ядер таламуса с их теменно-височными проекциями; гал-  
люцинации всех чувственных сфер и бред, свойственный  
фантастической парафрении, зависят от поражения пе-  
реднесредней части медиальной поверхности височной  
доли и соответствующих таламических проекций, а кра-  
сочные, сноподобные зрительные галлюцинации с кон-  
фабуляциями, характеризующие конфабуляторную па-  
рафрению, вызваны поражением задних областей ви-  
сочных долей. Галлюцинаторная форма с глубоким  
расстройством мышления, так называемая непоследо-  
вательная парафрения, имеет своей основой обширное по-



поражение заднего ассоциативного поля; поражение же передневисочной доли с тотальным разрушением личности, выражающееся чаще всего в бреде величия, обуславливает экспансивную парафрению...»

При патологических исследованиях больных с параноидно-галлюцинаторным течением болезни постоянно обнаруживали поражение таламокортикальных путей.

«...Основным дефектом поведения во всех шести выделяемых Леонгардом типах кататонии является нарушение произвольных действий. Паракинетическая кататония со множеством паракинезов, гиперкинезов ■ моторным беспокойством отличается обрывочностью движений и мыслей; она необычайно сходна с хореей Гентингтона. Главным местом поражения должны быть хвостатое ядро и полосатое тело и их связи с моторной и премоторной зонами лобных долей. Отсюда и лобно-гиперкинетический синдром с распадом программы произвольного действия, а впоследствии исчезновение гиперкинетического синдрома и нарастание деменции. Наоборот, манерная кататония напоминает акинетико-ригидный синдром с активными (стереотипные, ритуальные действия) и пассивными (мутизм) манеризмами. По мере прогрессирования нарастает ригидность, каталепсия. Преимущественная локализация — моторно-лобные и паллидарные структуры». «...Кататонический синдром, как гиперкинетический, так и акинетический, обязан своим происхождением поражению единой системы экстрапирамидных подкорковых и премоторных лобных структур с преобладанием поражения либо стриарной, либо паллидарной системы, т. е. систем, обеспечивающих двигательную функцию».

Далее, ссылаясь на А. Р. Лурия и соответственно выделяя в лобных долях функционально разные задне-лобные отделы, медиобазальные отделы, префронтальные отделы, Л. Г. Калмыкова указывает, что «психомоторный негативизм как центральный и почти единственный симптом негативистической кататонии вместе со сглаженностью может быть вызван блокированием активации ретикулярной формации в ее ростральной части. Проскинетическая кататония... больше всего соответствует поражению премоторной зоны». «...Речедвигательные персеверации и эхофазия на фоне двигательной ригидности, напряжения ■ аутизма со сглаженностью аффектов и слуховыми галлюцинациями, присущие



речеимпульсной кататонии, соответствуют поражению речедвигательной зоны (нижняя часть префронтальной области, соседней части височной доли и тех зон обеих этих долей, которые участвуют в регуляции эмоций). Еще ближе к передне- и средневисочным отделам отодвигается поражение при речинактивной кататонии, названной Леонгардом „отвлекающей“ из-за преобладания слуховых галлюцинаций, на основе которых развивается бред фантастического и конфабуляторного характера.

Гипокинезия и замедленность моторного ответа (из-за невозможности отвлечься от галлюцинаторных переживаний) заставили отнести ее к кататониям, но по общей картине она более сходна с парафрениями».

Далее автор рассматривает локализацию гебефренических шизофрений, «глупой» (орбитальные отделы и полюса лобных долей) и «экспансивной» гебефрении (медиальная и конвекситальная поверхности лобных долей с захватом речедвигательной зоны), «аутистической» гебефрении (с аутизмом, интроверсией, агрессивными вспышками), соответствующей поражению орбитальных лобных зон с захватом передневисочных образований, участвующих в регуляции эмоций. Простая гебефрения (simplex) по симптоматике соответствует поражению медиобазальных зон лобных долей.

Распространяя свою точку зрения на шизофазию, автор считает ее кататонией, ограниченной речемоторным аппаратом. Периодическая кататония соответствует поражению экстрапирамидно-лобных моторных систем. Аффективно-отягощенная парафрения с ее прогрессирующей симптоматикой «соответствует поражению ростральных участков ствола мозга с распространением на все сенсорные и моторные зоны полушарий». Что касается периодических несистематических шизофрений, то автор напоминает о репарационных и компенсационных возможностях мозга.

Если различные клинические формы шизофрении укладываются в рамки, соответствующие поражению разных структур мозга, то и, наоборот, целый ряд поражений срединных образований мозга вызывает психопатологические симптомы.

Общеизвестна связь между височной эпилепсией и параноидным психозом, тогда как летальные быстротекущие формы шизофрении с кахексией, галлюцинациями,



бредом и кататонией, вероятно, объясняются гипофизарно-гипоталамо-таламической локализацией.

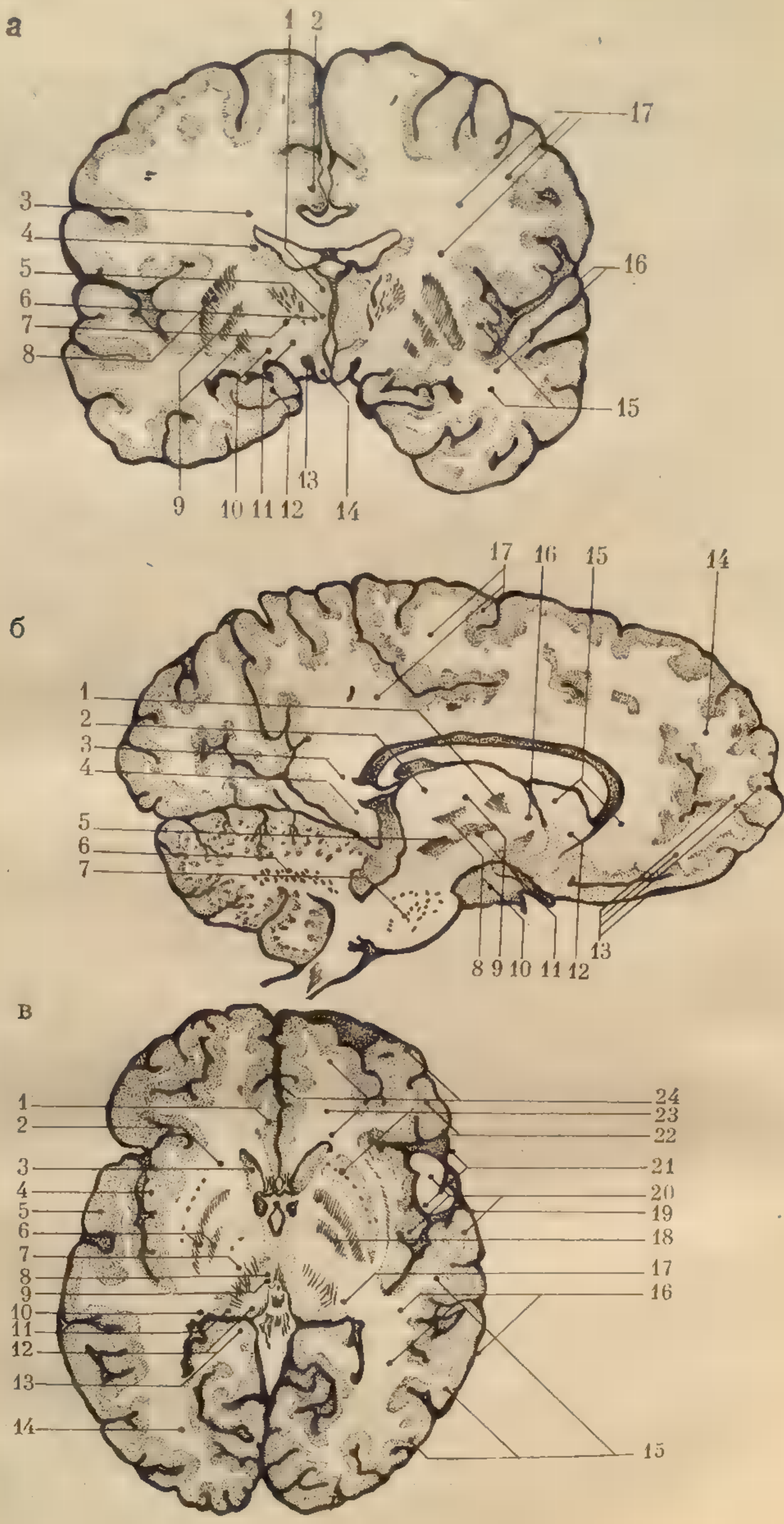
Раннее, двустороннее, сильное поражение головного мозга будет диагностироваться даже не как детская шизофрения, ■ как слабоумие. Любопытно, что олигофрения очень часта ■ семьях с шизофренией и за счет недоучета олигофренов цифра эмпирического риска шизофрении, вероятно, существенно снижена.

Л. Г. Калмыкова подчеркивает важность выделения при каждой форме шизофрении в начале болезни той симптоматики, которая имеет функционально-анатомический смысл; это особенно важно, когда больной может еще сам правильно описать свои ощущения, пусть производящие впечатление бредовых, но позволяющие установить локализацию процесса. Это позволяет создать предварительную схему локализации шизофрении (рис. 20).

Изложенные представления настолько неожиданны для большинства психиатров, что здесь не лишне упомянуть еще об одном исследовании. Leonhard (1975), один из ведущих зарубежных психиатров, рассматривая кризис, в котором находится учение о шизофрении, высказал большое удовлетворение по поводу идей Л. Г. Калмыковой и, более того, исходя из выводов ее работы, провел исследование сравнительной тяжести спорадических и семейных случаев шизофрении. В соответствии с тем, что ожидалось, а именно что среди спорадических случаев должны преобладать новые мутанты, еще не прошедшие через сито отбора, он обнаружил у них более тяжелое течение по сравнению с семейными, что мимоходом опровергает ■ полигенную гипотезу (по этой гипотезе, наоборот, именно семейные формы, с накоплением множества полигенов, должны протекать гораздо тяжелее спорадических).

Данные Leonhard еще раз иллюстрируют то положение, что распространение шизофрении идет преимущественно за счет более легких, позднее развивающихся неполно-пенетрантных, низкоэкспрессивных форм. Мутации с более ранним, тяжелым и симметричным проявлением, появляясь, отмирают без потомства, вымирая в первом или втором поколении. Передается же шизофрения преимущественно через здоровых носителей (вероятно, с односторонним, компенсированным поражением). Этим-то и объясняется относительно малый эмпи-





рический  
 большого.  
 обширных  
 Вместе  
 среди насе  
 что будет  
 ность и по  
 стоте заболе  
 во всякой об  
 ружение шиз  
 ничего патог  
 чений локали  
 ности, в возм  
 у истинных пе  
 Приведем  
 или косвенно  
 ления.  
 Yorden и D  
 более тяжелый  
 тов с шизофре  
 строения. Ос  
 табл. 24.  
 По частоте  
 хов, агрессивн

Рис. 20. Пр  
 шизофреническ  
 а: 1 — поясная изви  
 лочно-лобный пучок;  
 ядро таламуса; 6 — скор  
 ка таламуса; 8 — со  
 11 — подбугорное тело;  
 сосковидное тело; 15 —  
 френия; 17 — ипохондр  
 мическое ядро; 2 — мед  
 гиппокампальное; 8 — зад  
 моста; 8 — заднемедиал  
 диальное ядро таламуса  
 подбугорные ядра; 12 —  
 кинетическая кататония;  
 ческая кататония; 17 —  
 вилина; 2 — скорлупа;  
 сипит; 2 — скорлупа;  
 мозжно-боковое ядро тал  
 ядро полушария (височ  
 вилина гиппокампа тал  
 15 — непоследовательная  
 17 — ипохондрическая  
 ская парафрения; 20 — па  
 френия; 22 — реченмпул



рический риск заболевания хоть одного из родителей больного. Это-то и диктует необходимость сбора очень обширных родословных.

Вместе с тем в силу высокой частоты шизофрении среди населения следует быть заранее готовым к тому, что будет (и действительно обнаруживается) отягощенность и по отцовской, и по материнской линии. При частоте заболевания шизофренией среди населения до 1%, во всякой обширной родословной имеется шанс на обнаружение шизофрении и у такого родственника, который ничего патогенного пробанду не передал. Одно из значений локализационного принципа заключается, в частности, в возможности уточнить субклинические аномалии у истинных передатчиков.

Приведем некоторые фактические материалы, прямо или косвенно подтверждающие изложенные представления.

Yorden и Di Scipio (1971) четко установили гораздо более тяжелый прогноз у первично поступивших пациентов с шизофренией, если у них были двигательные расстройства. Основные данные исследования сведены в табл. 24.

По частоте параноидных обманов, панических страхов, агрессивных вспышек среди обеих групп различий

Рис. 20. Предварительная схема локализации различных шизофренических поражений (по Л. Г. Калмыковой, 1972).

а: 1 — поясная извилина; 2 — передневентральное ядро; 3 — верхний затылочно-лобный пучок; 4 — хвост хвостатого ядра; 5 — медиально-дорсальное ядро таламуса; 6 — сосково-бугорный пучок; 7 — наружная мозговая пластинка таламуса; 8 — скорлупа; 9 — бледный шар I и II; 10 — зрительный тракт; 11 — подбугорное ядро; 12 — зубчатые извилины; 13 — черное вещество; 14 — сосковидное тело; 15 — фантастическая парафрения; 16 — экспансивная парафрения; 17 — ипохондрическая парафрения. б: 1 — заднее латеральное таламическое ядро; 2 — медиальное ядро подушки таламуса; 3 — пояс; 4 — парагиппокампальная извилина; 5 — черное вещество; 6 — зубчатое ядро; 7 — ядра моста; 8 — заднемедиальное вентральное ядро таламуса; 9 — центрально-медиальное ядро таламуса; 10 — крючок парагиппокампальной извилины; 11 — подбугорные ядра; 12 — головка хвостатого ядра; 13 — гебефрения; 14 — проскинетическая кататония; 15 — паракинетическая кататония; 16 — негативистическая кататония; 17 — ипохондрическая парафрения. в: 1 — поясничная извилина; 2 — скорлупа; 3 — головка хвостатого ядра; 4 — островок; 5 — орбискулум темпорале (височная покрышка); 6 — бледный шар I и II; 7 — вентрально-боковое ядро таламуса; 8 — медиально-дорсальное ядро таламуса; 9 — мозговая полоска таламуса; 10 — хвост хвостатого ядра; 11 — латеральное ядро подушки таламуса; 12 — медиальное ядро подушки таламуса; 13 — извилина гиппокампа (парагиппокампальная извилина); 14 — зрительный пучок; 15 — непоследовательная парафрения; 16 — конфабуляторная парафрения; 17 — ипохондрическая парафрения; 18 — манерная кататония; 19 — фонемическая парафрения; 20 — экспансивная парафрения; 21 — фантастическая парафрения; 22 — речемпульсивная кататония; 23 — паракинетическая кататония; 24 — гебефрения.



Таблица 24

Клиническая картина болезни при нелеченой шизофрении  
в случае наличия или отсутствия хореоформной  
либо атетоидной моторики

Показатели	С аномальной моторикой, % n=18	Без моторных аномалий, % n=36	p
Тяжелые нарушения мышления	78	17	0,001
Бессмысленная активность	100	36	0,001
Негативизм	89	39	0,01
Несоблюдение личной гигиены	72	31	0,01

не обнаруживалось, и, следовательно, шизофрения с аномалиями моторики течет тяжелее и имеет худший прогноз, чем при отсутствии этих нарушений. Reimer (1970), описывая синдром оптического галлюциноза, пришел к выводу, что в основе его лежит, с одной стороны, органическое или функциональное нарушение таламических и гипоталамических отделов мозга, с другой — диффузное поражение мозга с утратой критики, способности к здравому суждению и снижение высших интегративных функций сознания. При ясном сознании возникают обманные восприятия, характеризующиеся сценическим протеканием событий, ясной видимостью галлюцинаторных предметов, личным участием больного в галлюцинируемых событиях и распространением зрительного обмана на другие чувства (слух, обоняние), причем галлюцинации обычно носят угрожающий характер.

Не трудно видеть, как из самых разных областей физиологии, неврологии, популяционной генетики, молекулярной генетики, клиники шизофрении тянутся факты-стрелки, указывающие на различную топографию многочисленных очагов различнейших шизофренических процессов в мозге.

Pollin с соавт. (1966), изучая ОБ, дискордантных по шизофрении, обнаружили у больного партнера множество неврологических микропризнаков, отсутствующих у здорового партнера. Эти данные представляют большой интерес, ■ некоторой мере указывая на связь шизофрении с органическими поражениями центральной нервной системы. В качестве одного из многих не менее



существенных примеров упоминаем работу Mitsuda с соавт. (1967), изучавших ОБ, дискордантных по шизофрении, и установивших, что партнеры больных ядерной формой были шизоидами с хроническими невротами, тогда как партнеры больных с атипичной формой оказались эпилептиками с периодическими обострениями. Эти данные ясно указывают на генетическое родство типичной шизофрении и шизоидности, а также на то, что атипичные формы могут быть связаны с эпилептогенными очагами мозга.

Murphy, Raman (1971), рассматривая проблему шизофрении у народов тропических стран и подытоживая данные, пришли к выводу о том, что у этих народов шизофреноформные психозы с благоприятным прогнозом более часты (54% против 34% ■ Англии), чем истинная шизофрения, хотя общая частота психозов примерно соответствует европейской.

Имеются также данные о значительном превалировании более легких форм шизофрении среди горцев, а также в некоторых сельских местностях.

Вероятно, различия объясняются тем, что в примитивных условиях отбор шел более интенсивно, а поэтому сохранились преимущественно более легкие формы. В Европе же и США даже более «сниженный» шизофреник мог существовать за счет примитивной фермерской работы, за счет помощи родных и т. д.

Murphy, Lemieux (1967) обнаружили ■ трех из 16 обследованных француско-канадских селах очень высокую частоту шизофрении, причем избыточная пораженность приходилась на молодых девушек ■ женщин среднего возраста. Эта специфика заболеваемости, вероятно, указывает на эффект родоначальника, вообще довольно частый ■ районах, современное население которых происходит от относительно небольшого числа семей предков-колонистов; эффект родоначальника в Канаде усиливается сельским образом жизни и брачной изоляцией фермеров от всех групп иного национального происхождения. Эти данные подтверждают заранее предсказанное полилокусной теорией шизофрении существование этнически-специфичных форм шизофрении и направляют внимание исследователей на дальнейшие поиски этих форм.

Едва ли можно оспаривать наличие органических изменений при шизофрении после того, как Siegel и



Heidrich (1970) у большинства (у 87,7%) из 381 больного шизофренией обнаружили на пневмоэнцефалограмме четкие патологические изменения. При этом авторы указали, что аномалии пневмоэнцефалограммы пока не имеют прогностического значения.

От всей этой системы взглядов нелегко отмахнуться. Следует объяснить, каким эффектом, если не шизофреническим, должны обладать те тысячи или десятки тысяч разных мутаций, поражающих «мыслящую» часть мозга, если для «нервной» части мозга к настоящему времени можно описать тысячи разных мутаций, каждая со своим географическим очагом возникновения или распространения, полем действия в базальных ганглиях, пирамидных, экстрапирамидных путях, в мозжечке и т. д. Надо объяснить, где же, если не в больших полушариях, протекают процессы мышления и где же, если не в них, эти процессы могут быть извращены в результате наследственных поражений, не столь сильных и ранних, чтобы с пеленок или первых месяцев от рождения обречь ребенка на пожизненное слабоумие. Скептику или агностику нужно объяснить, какие процессы тысячелетия поддерживают частоту шизофрении у множества народов и стран на уровне около 0,85% больных, если это наследственное поражение интенсивно отмечается отбором. Надо объяснить (примем ли мы общее число генов человека за 7 000 000 соответственно количеству ДНК, имеющемуся в гаплоидном наборе, или на порядок меньше), какая доля этих генов участвует в развитии и функции «мыслящих» частей обоих полушарий, или хотя бы прикинуть разумное минимальное количество их, а также результат мутирования этих генов. Надлежит прикинуть, сколько сотен или тысяч процессов должно протекать «нормально» для обеспечения нормального, нешизофренического мышления, какое количество их может быть извращено различными наследственными аномалиями. Надлежит также ответить на вопрос, почему ни одна клиническая система классификации шизофрении не дала удовлетворительного прогноза относительно той формы шизофрении, которой заболевает родственник пробанда. Надо придумать объяснение тому, что для тысяч редких наследственных болезней удастся проследить если не время мутационного возникновения, то ареал распространения, вторичные механизмы, наследственные варианты, первичный де-

фект на  
в то врем  
лать не уд  
дования ш  
нить, поч  
заболевани  
кими родст  
обусловлен  
Им надо  
рется огром  
при которой  
передает де  
ного родит  
гамет.  
Но моно  
локализацио  
система веде  
была пересмо  
информативно  
ческой точки  
Нельзя уй  
тические жал  
хового галлю  
зация, бред, н  
ний, кататони  
следствием ни  
стического ухо  
посредственны  
следствием нар  
зованных преим  
га. Но эти пора  
строго определе  
тах, так и на ст  
мических процес  
мах. О внутрим  
зофрениих свиде  
пор не удалось н  
какое-либо обще  
чески признанное  
Нейрогенетике  
времени известн  
поражений, котор  
таких отделах мо  
пирамидная



фekt на аминокислотном и даже нуклеотидном уровне, в то время как для шизофрении ничего подобного сделать не удастся. Сторонниками полигенной теории наследования шизофрении предстоит нелегкая задача объяснить, почему при шизофрении чрезвычайно высок риск заболевания или унаследования предрасположения близкими родственниками, чего нет ни при каких полигенно обусловленных болезнях.

Им надо еще объяснить, откуда в человечестве берется огромная насыщенность полигенами шизофрении, при которой такая большая часть здоровых супругов передает детям полиген, дополняющий полигены больного родителя, рекомбинирующиеся при образовании гамет.

Но мономерно-доминантная, неполно-пенетрантная, локализационная теория шизофрении требует, чтобы вся система ведения истории болезни больных шизофренией была пересмотрена так, чтобы она действительно была информативной с нейрофизиологической ■ нейрогенетической точки зрения.

Нельзя уйти от признания того, что различные соматические жалобы больных, явления зрительного и слухового галлюцинирования, деперсонализация, дереализация, бред, нарушения речи, прогноза ■ принятия решений, кататонии, парафрении и т. д., конечно не являются следствием ни симуляции, ни бегства в болезнь, ни аутистического ухода от действительности, ни поражения непосредственных органов чувств. Они могут являться и следствием нарушения внесенсорных аппаратов, локализованных преимущественно в полушариях большого мозга. Но эти поражения аппарата базируются как на строго определенных локальных материальных субстратах, так и на строго определенных локальных же биохимических процессах, на конкретных структурах и системах. О внутримозговой локальности поражений при шизофрениях свидетельствует, в частности, то, что до сих пор не удалось ни ■ крови, ни ■ моче больных найти какое-либо общее, окончательно доказанное, этиологически признанное биохимическое отклонение.

Нейрогенетике, как указывалось выше, к настоящему времени известно много тысяч разных наследственных поражений, которые достаточно точно локализуются в таких отделах мозга, как базальные ганглии, мозжечок, пирамидная или экстрапирамидная система. Гораздо



меньшую неврологическую информацию дают такие отделы мозга, как кора обоих полушарий и другие отделы, ведающие высшими функциями «отражения», воспринятого органами чувств, переработкой, синтезом и анализом отражения, прогнозированием, принятием решений, т. е. по существу именно тем, что нарушено при шизофрении. До недавнего времени не давали достаточной информации инструментальные, энцефалографические, радиоизотопные обследования. Разумеется, было бы нелепо представлять себе, что число генов, ведущих тканями и процессами (обеспечивающими нормальное мышление и протекающими в лобных долях, частично височных и теменных), определяется менее чем трехзначными — четырехзначными цифрами.

При этих обстоятельствах трудно рассчитывать, как не раз отмечал Leonhard, на обнаружение органических поражений и можно даже удивляться тому, что Buttlar-Brentano (1956) при изучении базальных ядер 32 больных шизофренией обнаружил у 7 больных кататонией паранойей клеточные изменения этих ядер. Удивительно, что А. Д. Зурабашвили (1950, 1961) удалось описать цитоархитектонику шизофрении, а Abenson (1970), при сравнении ЭЭГ 210 больных шизофренией с ЭЭГ 100 здоровых людей (контроль), установить статистически достоверное повышение неустойчивости ЭЭГ у больных.

Заслуживает анализа тот факт, что наследственное шизофреническое предрасположение очень часто проявляется в форме шизоидности. При этом, несмотря на многочисленные и вполне закономерные попытки обнаружить шизоидный преморбид у больных шизофренией или вывести шизофрению из шизоидности психодинамически, попытки, восходящие к М. Блейлеру, в общем успехом не увенчались; наоборот, по мнению многих клиницистов, развитие в шизоидном направлении как бы исключает возможность заболевания шизофренией, и это при несомненной генетической связи, которая была продемонстрирована выше.

С изложенной ранее точки зрения шизоидность может обуславливаться любыми дефектами центральной нервной системы, нарушающими правильную переработку внешних раздражений и тем самым, компенсаторно, сосредоточивающими психическую деятельность пациента на внутренних процессах мышления. Можно предполо-

жить, что имеет  
холодность. За  
ния, интроверт  
нередко исклю  
ности, которые  
(см. также Swin  
Естественно  
топографически  
ный, принцип с те  
мами, на кот  
А. В. Снежневск  
вует, хотя против  
болевания опреде  
действия гена, не  
правом и левом п  
жение имеет тенд  
или же компенсац  
ской или постоянно  
сильно разнообраз  
даже в пределах о  
кализационный пр  
ступную ни клинич  
оборот, этот принц  
поражений у больн  
дит психиатрию из  
лась многие десяти  
вратится из науки  
аналитическую, а  
диагностики и про  
то и здесь локали  
шенно новые пути.  
Рассмотрим, как  
локализации с совр  
Многочисленные опы  
электроды показали,  
границе вентромедиа  
рострального отдела  
фобии (Н. П. Бехтере  
хвостатого ядра или с  
угнетает выполнение  
деятельности. В частн  
тормозит речь, затруд  
ние и повышает ои  
жении таламни



жить, что именно это порождает аутизм, эмоциональную холодность, самоуглубленность, абстрактность мышления, интровертность, замкнутость и отчужденность при нередко исключительно высокой творческой продуктивности, которые так ярко описаны у шизоидов Кречмером (см. также Swanson e. a., 1970).

Естественно возникает вопрос, как совместить этот топографически-локализационный, структурно-системный, принцип с теми тремя основными клиническими формами, на которые разделяет шизофрению школа А. В. Снежневского (1972). Несовместимость отсутствует, хотя противоречия налицо. Дело в том, что ход заболевания определяется не только локализацией поля действия гена, не только симметричностью поражения в правом и левом полушариях, но и тем, насколько поражение имеет тенденцию к распространению, развитию или же компенсации, частичной или полной, периодической или постоянной. Но из того, что клиника будет сильно разнообразиться при одной и той же мутации даже в пределах одной семьи, вовсе не следует, что локализационный принцип превращается в гипотезу, недоступную ни клинической, ни генетической проверке. Наоборот, этот принцип точно предсказывает локализацию поражений у больных родственников пробанда и выводит психиатрию из того тупика, в котором она находилась многие десятилетия. Психиатрия закономерно превратится из науки описательно-констатационной в науку аналитическую, а это чрезвычайно повысит уровень диагностики и прогнозирования. Что касается лечения, то и здесь локализационный подход открывает совершенно новые пути.

Рассмотрим, как соотносится генетический принцип локализации с современной нейроэлектрофизиологией. Многочисленные опыты воздействия через вживленные электроды показали, что электростимуляция зоны на границе вентромедиального отдела зрительного бугра и рострального отдела ствола привела к развитию стойкой фобии (Н. П. Бехтерева, 1974). Стимуляция элементов хвостатого ядра или срединного центра зрительного ядра угнетает выполнение некоторых видов интеллектуальной деятельности. В частности, раздражение хвостатого ядра тормозит речь, затрудняет восприятие, помрачает сознание и повышает ошибки при тестировании. При раздражении таламических ядер, мезэнцефальных отделов



ствола, хвостатого ядра останавливалась, замедлялась или ускорялась речь и изменялась ее тональность, возникали афазии; при раздражении глубоких структур левого полушария нарушалось письмо. Краткосрочные нарушения вербальной памяти наблюдались при стимуляции латерального таламуса, теменной и височной областей, подушки зрительного бугра слева. При стимуляции и поляризации глубоких структур мозга наблюдались иллюзии, галлюцинации, бред, агрессивность, ярость. Раздражение подкорковых ядер вызывало расстройства схемы тела; раздражение медиобазальных структур височной доли ускоряло произнесение цифр; раздражение также структур лобной доли ускоряло темп речи.

Как показали измерения медленной электрической активности (МЭП) и наличного кислорода ( $O_2a$ ), импульсной активности (ИА), активизация внимания сопровождалась изменениями МЭП преимущественно в ядрах зрительного бугра, миндалинах, гиппокампе, а сильные эмоции изменяли предсказуемо в плюсовую или минусовую сторону МЭП не только в неспецифических ядрах зрительного бугра, но и во многих других образованиях. Воспроизводимо менялись МЭП,  $O_2a$ , ИА при психологических пробах. Однако характерны были не только полифункциональность образований, но и возможность получения сходного ответа при электростимуляции весьма разных образований; причем в условиях покоя тест выполняется одними точками (областями) мозга, а при шуме — другими. Н. П. Бехтерева приходит к выводу, что система имеет как обязательные для данной психической деятельности мозга образования (жесткие), так и образования (гибкие звенья), нужные только при каких-то условиях. При этом звенья меняются под действием психотропных веществ, а в разных образованиях  $O_2a$  может меняться в прямо противоположных направлениях.

В заключительных главах она пишет: «Показанный на тонком нейрофизиологическом уровне многозвеньевого характера системы обеспечения психической деятельности убедительно подтверждает, что нарушение одной ■ той же психической функции действительно может развиваться при различных локализациях патологического очага, причем нередко лишь очень частные особенности психопатологического синдрома зависят от того, где раз-

### Анатомия шизофрении

В своей статье Steven...  
зофрении, анализируя...  
Она указывает, что на...  
хами, дереализацией, ...  
венных и сенсорных в...  
аминовых аксоны почт...  
стриатуме и лимбическ...  
с физиологией лимби...  
«фильтром».  
Steven... далее подче...  
стриарного тела с хво...  
tus) не только по...  
1/29 Эфронсон в...



вился очаг». И далее (что особенно важно для понимания загадки внутрисемейной изменчивости и неполной пенетрантности шизофрении): «...весь опыт неврологической и нейрохирургической клиник подтверждает заменяемость не только гибких, но и при одностороннем поражении — жестких элементов».

Далее: «В мозгу человека сейчас уже обнаружен ряд зон, исключительно или избирательно реагирующих на ошибочное выполнение психологического задания, что позволяет говорить не о детекторах ошибок, а об аппарате детекции ошибок». Переходя к роли детектора в проблеме психических расстройств, Н. П. Бехтерева пишет, что примером, по ее мнению, может служить «появление нарушений схемы тела при электрическом воздействии на глубокие структуры», при навязчивых повторениях, неадекватности поведения и т. п., и высказывает надежду, что с помощью «направленных» нейротропных средств удастся вызывать все более локальные изменения в мозге и воссоздать «лечебно целесообразные поведенческие перестройки».

Как можно видеть, тончайшие методы исследования современной нейрофизиологии приводят к тем же принципам признания систем множественного обеспечения, к признанию наличия дублирующих механизмов, к тем же принципам локальности, к пониманию того, что даже «жесткие элементы» могут быть при одностороннем поражении заменены. Эти принципы на основе работ Б. Л. Астаурова (1927) были использованы для понимания явлений неполной пенетрантности шизофрении.

### **Анатомия шизофрении**

В своей статье Stevens (1973) подходит к проблеме шизофрении, анализируя действие блокаторов допамина. Она указывает, что наводнение сознания больного страхами, дереализацией, повышение или искажение чувственных и сенсорных восприятий, судя по тому, что допаминовые аксоны почти полностью локализируются в неостриатуме и лимбическом полосатом теле, тесно связано с физиологией лимбической системы и ее стриарным «фильтром».

Stevens далее подчеркивает сходство лимбического стриарного тела с хвостатым (putamen и nucleus caudatus) не только по ультраструктуре и гистохимии (по на-



личию допаминовой флюоресценции). Оба они являются также рецепторами эфферентных раздражений, идущих от лимбической коры, миндалин и гиппокампа, подобно тому как неокортекс взаимодействует с неостриатумом, тогда как основная разница сводится к входам и выходам из системы.

Эта мысль подтверждается возникновением шизофреноформных психозов при лечении паркинсонизма леводопамином, а также при воздействии ЛСД и атропина (которые подавляют антагонисты допамина), при воздействии амфетаминов, усиливающих эффект допамина и норэпинефрина.

Наличие обратной связи подтверждается также ослаблением психотического эффекта леводопа и ослаблением шизофренических симптомов при введении L-триптофана (предшественника серотонина), который, однако, усиливает паркинсонизм.

Stevens далее приводит данные, по которым ■ шизофреническом процессе главенствующую роль играет конечная точка действия допамина в стволе мозга — полосатое тело.

Допамин идет из ствола мозга двумя путями — через пигментированные нейроны черного вещества в хвостатое тело и путамен, а также через мезолимбические аксоны в лимбический стриатум, который афферентно связан с большинством структур, обслуживающих организацию памяти и эмоциональную реактивность в височной доле и лимбических системах.

Впрочем, полосатое тело не только является сборищем допамин-эргических окончаний, но и тканью с наиболее высокой концентрацией холинэстеразы, холинацетилтрансферазы и моноаминоксидазы; это может рассматриваться как указание на высокую скорость переработки информации.

Раздражение nucleus caudatus вызывает прекращение речи, за которым следует спутанность, странное употребление слов, сонливость и быстрое мигание, а в опытах на животных (кошках) введение допамина в хвостатое ядро вызывает странный стереотип движений.

Stevens отмечает, что шизофренические нарушения поразительно схожи с явлениями, имеющими место во время ауры при височной эпилепсии, при раздражении или удалении гиппокампа, миндалин ■ участков лимбической коры. Предполагается, что в основе психомотор-



ных автоматизмов и эпизодов шизофренической блокады лежат очень родственные анатомические структуры, особенно специализированные, с сохранением памяти или доступа к ней, регуляцией познания, выполнением примитивных стремлений ■ автоматизмов, связанных с сохранением жизни. Так, имеет место характерная тетрада миндального автоматизма в отношении пищи, страха, сексуального поведения и изучения обстановки наряду с искажением восприятия и понимания. Большая часть клинических симптомов шизофрении может рассматриваться как нарушения, близкие по типу к тем, которые возникают при раздражении или повреждении миндалин и гиппокампа.

Еще в 1956 г. Buttlar-Brentano обнаружил, что у больных шизофренией ■ *substantia innominata*, являющейся выходом лимбического стриатума, имеются аномальные мелкие клетки, но это сообщение потонуло в массе других патологических находок авторов, изучавших цитоархитектонику мозга больных шизофренией.

Разумеется, описанный локализационный подход вовсе не исключает, а подразумевает возможность последующих динамических сдвигов, переплетается с ними. Мутации, разумеется, могут определять ■ различные временные последовательности многих патологических процессов, причем, вероятно, не жестко детерминировано, а со значительной процессуальной гибкостью. Неплохой иллюстрацией этого является пример четырех однояйцевых близнецов Gepain, у которых при идентичном генотипе весьма разновременно включались ■ сменялись различные фазы и проявления шизофренического процесса.

Н. П. Бехтерева и В. М. Смирнов (1975) показали, как при помощи вживленных электродов, введенных ■ соответствующие структуры мозга, вызываются состояния растерянности, беспредметного страха или радости, испуга, наслаждения, довольства и недовольства, достигаются седативные эффекты, гиппоманиакальный, дисфорический или люцидный синдром, расторможенность и т. д. Возможны и патологическая перестройка с прочной фиксацией на основе долгосрочной памяти, и формирование навязчивых состояний, снимаемых лечебной электростимуляцией таламической или стволовой системы. Работы указанных авторов тем более перспективны, что электростимуляция не разрушает структуры-мишени.



Отсюда ясно, насколько практически перспективны исследования, направленные на точную топографическую локализацию любого стойкого психоза.

Отметим, что И. П. Анохина (1975) на основе биохимии и психофармакологии психических заболеваний приходит к выводу, что этиологическим фактором являются нарушения функции адренергической системы, в основном локализуемой в центральной нервной системе, а также нарушения функций и метаболизма катехоламиновых систем мозга. Особую роль в генезе шизофренического процесса играют патологии ферментов группы МАО.

Однако далее И. П. Анохина пишет о том, что «формирование клинического синдрома заболевания» в значительной мере определяется тем, какие этажи структуры центральной нервной системы вовлечены в патологический процесс. «Однако эти образования (особенно средний мозг) играют важную роль в осуществлении восходящего активирующего влияния на кору в регуляции вегетативных и двигательных функций и некоторых форм поведения. Поэтому нарушение функций сетевидного образования среднего мозга ведет за собой ряд тяжелых изменений деятельности центральной нервной системы». Но можно уверенно утверждать, что локальные генетические поражения участков мозга дают гораздо более разнообразную комбинацию нарушений психики, чем могло бы дать только одно общее или локальное нарушение катехоламиновых и адренергических систем.

### **О биохимии и иммунологии шизофрении**

Биохимии и иммунологии шизофрении посвящено такое большое количество исследований, что мы отсылаем читателей к первоисточникам и коснемся только двух частных вопросов. Одной из горячо обсуждаемых проблем этиологии шизофрении является гипотеза нарушения трансметилирования, высказанная рядом авторитетных авторов. Эта гипотеза опиралась не только на сходство между шизофренией и психозами, вызванными различными метилированными галлюциногенами, которые представляли собой О-метилированные или N-метилированные производные норадреналина, допамина и 5-окситриптамина; в ряде работ было установлено, что метилирующие вещества, даваемые вместе с ингибиторами МАО, вызывали усиление проявлений шизофрении: на-



блюдались явления ненормального обмена метионина; некоторые акцепторы метила оказывали лечебное действие в острых случаях шизофрении, тогда как метилирующие ферменты усугубляли ее проявление. Кроме того, два метилированных амина — буфотенин и 3-4-деметоксифенилэтиламин (ДМФА) — обнаруживались в моче больных шизофренией, в то время как в моче контрольных лиц они не выявлялись. Нас не должны особенно смущать многочисленные опровержения этих наблюдений. Price (1972) изучил процесс метилирования 3—4-оксибензойной кислоты (протокатеховой кислоты), частично ведущий к образованию изованилиновой кислоты путем такого превращения, которое схоже с процессом образования веществ, обладающих мескалиноподобным эффектом (4-О-метилирование). В исследованиях этого типа обмена у 55 контрольных лиц и 21 больного шизофренией в острой стадии выяснилось, что процесс 4-О-метилирования в обеих группах шел одинаково интенсивно и, что особенно важно, не характеризовался существенно большей вариабельностью в группе больных по сравнению с контролем. Следовательно, нет серьезных оснований думать, что метилирование существенно нарушено хотя бы у части больных шизофренией даже в острой фазе.

Фроман (1969) и Фроман и Дж. Готлиб (1975), в течение ряда лет изучавшие активные факторы сыворотки больных, пришли к выводу, что одним из таких факторов является  $\alpha_2$ -глобулин (с относительной молекулярной массой около 400 000), повышающий отношение лактат/пируват в куриных эритроцитах. Этот фактор влияет на проницаемость оболочки эритроцитов, вызывая накопление глутаминовой кислоты и триптофана — предшественников нервных медиаторов,  $\gamma$ -аминомасляной кислоты и серотонина. Предположение, что аналогичное поступление этих предшественников в нервную ткань может нарушить нервную проводимость в мозге и тем самым генерировать шизофрению, длительно принималось в качестве рабочей гипотезы, объясняющей этиологию патогенез шизофрении.

М. Е. Вартанян (1972) обнаружил комплементсвязывающие противомозговые антитела у 27% больных шизофренией, у 16% их родственников, у 1,6% здоровых (контроль). В ряде последующих исследований автор подтвердил тест Фромана — влияние сыворотки больных



шизофренией на отношение количества молочной кислоты к количеству пировиноградной в эритроцитах кур (7,3 против 5,1 ■ контроле); любопытно, что это отношение оказалось повышенным и у родственников больных ( $6,2 \pm 0,6$  против  $4,9 \pm 0,3$ ), это указывает скорее на мономерно-доминантное наследование.

Впрочем, Ryan с соавт. (1968), изучая влияние плазмы крови больных шизофренией и длительно госпитализированных непсихотических хронических больных на эритроциты кур, обнаружили, что оба типа плазмы оказывают одинаковое действие, объясняемое тем, что из-за длительной госпитализации и тесных контактов между больными в крови больных-хроников, психотических и непсихотических, накапливается множество антител. Что же касается противомозговой сыворотки, то Whittingham (1968), Logan и Deodhar (1970) не смогли обнаружить при шизофрении в плазме крови ни противомозговых антител, ни мозговых антигенов. Во всяком случае проблема этих антител и антигенов является вторичной по отношению к основному этиологическому фактору — наследственности.

Большое количество исследований, в частности исходящих из Института психиатрии АМН, указывало на то, что лимфоциты больных шизофренией и значительной части их родственников находятся в состоянии повышенной готовности к размножению или к бласттрансформации. Много исследований было также посвящено обнаружению мозговых антигенов и противомозговых антител в плазме крови больных шизофренией. Несмотря на большую противоречивость результатов этих исследований, они заслуживают внимания, хотя первично-патогенное действие противомозговых антител было продемонстрировано лишь весьма сомнительным образом. Но любое существенное разрушение клеток организма должно вызывать образование специфических антител, способствующих скорейшему устранению «обломков». Так как при многих шизофрениях должны происходить не только локальные нарушения функции значительных групп клеток, но и их гибель, то появление аутоантител (к сожалению, пока не привязанных исследователями к определенным участкам мозговой ткани) и «активацию» лимфоцитов, в той мере, в какой эти данные подтверждаются, следует пока рассматривать лишь как еще одно или два из бесчисленных уже известных проявлений этой болезни.



Из всего сказанного вовсе не следует, что шизофрению нужно рассматривать ■ каждом конкретном случае как фиксированный биохимический дефект строго определенной ткани или структуры мозга. Если шизофрения вызвана репрессией или дерепрессией конкретного доминантного гена, то этот процесс может оказаться обратимым — спонтанно и под влиянием лекарственных препаратов, особенно если они избирательно действуют на пораженную структуру мозга. Столь же очевидно, что однажды начавшийся процесс может распространиться на топологически соседние или гомодинамичные ткани. Известно, что одностороннее травматическое поражение височной области может вызвать развитие очага ■ зеркально симметричной зоне неповрежденного полушария. Обратно этому может происходить ■ нормализация функции пораженного пенетрирующим геном участка мозга под влиянием зеркального участка, в котором ген остался непенетрантным. Принцип локальности подразумевает, что эндогенное поражение системы ■ любом ее иерархическом звене может приводить к схожим конечным результатам (генокопирование) точно так же, как и экзогенное ее поражение (фенокопирование); разумеется, фено- и генокопирование никогда не будут абсолютно точными. Наоборот, потребуется дифференциация компонентов ■ ряду фено- и генокопий.

Из сказанного выше следует, что шизофрения неизбежно должна распасться на очень большое число семейных форм, каждая со своим семейным общим знаменателем. Такая перспектива может удручающе подействовать на психиатров. Но зато сказанное открывает возможность перевода психиатрии из разряда описательных дисциплин ■ разряд аналитических.

Вся история медицинской генетики свидетельствует о том, что за этапом вычленения конкретного наследственного поражения из недифференцированной массы заболеваний следует его детальное патофизиологическое ■ патоанатомическое изучение и, что всего важнее, установление конкретного биохимического дефекта, ■ частности ферментного, с последующей каузальной терапией.

При шизофрении, ввиду ее преимущественно доминантного наследования, поиски ферментного дефекта оправданы лишь в случаях заболевания у больных sibсов из кровнородственного брака здоровых родителей с негативной родословной, тогда как в других случаях поис-



ки первичного биохимического дефекта малоперспективны из-за трудностей установления изменения структуры неизвестного полипептида в одной из тканей мозга. Но принцип локальности может стать перспективным для подбора психотропных средств прицельного действия.

### Биохимическая генетика синдрома тревожности

Синдром тревожности заключается ■ развитии субъективной убежденности ■ наличии тяжкого заболевания и предстоящей скорой смерти. Больной ощущает сердцебиение, усталость, боль в груди, головокружение, слабость; он полон дурных предчувствий; у него часто болит голова, он раздражителен. Объективные же данные отсутствуют почти полностью. Частота синдрома доходит до нескольких процентов и он считается целиком психогенным, хотя ■ действительности имеет четко семейный и хронический характер, развиваясь с 15—35 лет.

Среди всего населения частота синдрома составляла 4,7%, тогда как при заболевании одного родителя частота заболевания детей составляла 49%, при наличии же заболевания у обоих родителей — 62%. Если оба родителя были здоровы, но болел один ребенок, вероятность заболевания его сибса составляла 28%. Очень частым эквивалентом синдрома тревожности у мужчин является алкоголизм. Биохимически этот синдром характеризуется повышенным уровнем лактата ■ крови при существенной физической нагрузке (Pitts, 1971).

Уровень лактата у лиц с синдромом тревожности вдвое превышает норму. Физическая нагрузка, вызывающая у больных чрезвычайно быстрый подъем лактата, сопровождается у них в отличие от контрольных лиц усиленными симптомами тревожности, а эксперимент введения лактата ■ количествах, поднимающих уровень его до соответствующего тяжелому физическому утомлению, вызывает типичные приступы тревожности. «Слепой» опыт, проведенный на 14 пациентах с достоверным диагнозом тревожного невротизма ■ 10 контрольных лицах, заключался во введении всем им с промежутками ■ 5—10 дней лактата натрия, лактата натрия с кальцием (самоинактивирующий вариант) или же глюкозы с хлоридом натрия (плацебо). Как по описаниям самих больных, так и по их поведению (причем ни больные, ни ре-



гистрирующий врач не знали, кому что введено) выяснилось, что лактат натрия статистически достоверно вызывает у больных приступы тревоги. Они имели место у 13 из 14 больных и только у двух из 10 контрольных лиц. Больные описывали приступ, начавшийся через минуту — две после введения лактата, как самый тяжелый из испытанных ими.

Оказалось, что у пациентов с синдромом тревожности было отмечено после введения лактата 190 симптомов из 294 возможных, т. е. 64,6%, после введения лактата с нейтрализующим кальцием — 25,5% и после введения глюкозы — 4,4%. Соответствующие цифры для трех типов инъекции у контрольных лиц составляют 34,3%, 17,1% и 2,9%. Как предполагает Pitts, симптомы тревожности вызваны образованием комплекса ионов кальция и лактата на возбудимых мембранах нервных окончаний, что могло помешать нормальному действию кальция при передаче нервных функций. У больных и здоровых лактат удалялся с одинаковой скоростью. Разница в реакции предположительно вызвана тем, что у больных на почве хронической избыточной продукции адреналина повышен уровень лактата, или имеется дефект кальциевого обмена, или повышена активность центральной нервной системы. Эта развиваемая Pitts (1971) теория вполне согласуется с новыми успешными методами лечения тревожного невроза при помощи аналога адреналина, пропанолона, по-видимому, блокирующего те участки клеточной поверхности, на которые действует адреналин, активизируя систему гликолитических ферментов клетки (в результате чего обмен гликогена направляется по пути превращения в лактат).

Следует отметить, что синдром тревожности, несомненно, окажется гетерогенным как генетически, так и биохимически, тем более клинически. Он входит в качестве симптомокомплекса во многие формы шизофрении, и, может быть, с этим связано повышение отношения лактат/пируват, обнаруженное у многих больных.

Синдром тревожности далеко не редок, наследуется достаточно четко и накладывает очень серьезный отпечаток на личностные свойства, в значительной мере определяя психологию личности и социальное поведение.

С социально-биологической точки зрения синдром тревожности, заставляя обладателей избегать стрессов и опасностей, в некоторых исторических условиях и соци-



альных прослойках мог распространяться естественным отбором, но мог и вытесняться им. Вероятно, его частота окажется существенно разной у разных наций, хотя психогению в качестве дополнительного фактора исключить, видимо, нельзя.

### **Некоторые примеры «островковости» поражения и сохранности мышления**

Для конкретизации принципа локальности и структурной системности мы приведем немногие примеры того, что наследственный дефект может избирательно поражать какие-либо структуры мозга или вызывать очень ограниченные дефекты процесса мышления. Мы покажем и обратное, как при очень низком общем уровне мышления отдельные его функции могут оказаться на чрезвычайно высоком уровне; речь идет как об островковости поражений, так и о сохранности мышления.

### **Малопрогредиентная шизофрения, протекающая с преобладанием галлюцинаторных расстройств**

Одним из многих примеров шизофрений с постоянным, стойким, ригидным, плохо поддающимся лечению дефектом, длящимся десятилетиями, при относительно слабом снижении квалификации и трудоспособности является так называемая малопрогредиентная шизофрения, протекающая с преобладанием галлюцинаторных расстройств, описанная Р. П. Волковой (1974). При клиническом обследовании 47 больных этой редкой формой заболевания (выявленной эпидемиологическим обследованием только у 7 из 2024 больных шизофренией в одном из районов Москвы) выявилась очень любопытная картина. Больные ригидны, добросовестны до педантичности и стенично исполнительны. Заболевание сводится к вербальному слуховому галлюцинозу и псевдогаллюцинозу без малозаметной бредовой симптоматики. Голоса чаще возникают в период засыпания и пробуждения, причем императивные требования голосов долго сохраняют «связь» с реальными фактами. Больные критичны к голосам, достаточно социально адаптированы, редко госпитализируются и сохраняют профессиональные возможности либо целиком, либо несколько сниженно из-за



неспецифичной астенизации. Исследования соматики, неврологии, в частности электроэнцефалографические, указывают на отсутствие органической симптоматики. «Бред воздействия» только у 3 больных из 47 сопровождался явлениями сенестопатического автоматизма, да и то рудиментарного. Ремиссии часты ■ длительны, многолетни, но сохраняются остаточные явления слухового галлюциноза. Госпитализация требуется весьма редко, причем, несмотря на угрожающий и императивный тон голосов на высоте приступа, больные относятся к ним как к проявлению болезни, стойко сохраняя свою работоспособность. Резистентность к психофармаколептикам очень велика: слуховые галлюцинации не исчезают, возникает только безразличие к ним.

Уместно задать вопрос, возможно ли существование у человечества столь сложного, наследственно детерминированного аппарата мышления, как мозг, при отсутствии отдельных мутаций, вызывающих определенно локализованные или функционально ограниченные нарушения слагаемых этого аппарата?

Как можно видеть, у этих больных спектр шизофреноподобных поражений чрезвычайно узок: налицо лишь дефект переработки слуховых восприятий, чрезвычайно стойкий, ригидный, непрогредиентный и устойчивый к нейролептикам; наличие эпилептоидных черт личности указывает на височно-лимбическую локализацию поражения, при этом имеет место интеллектуальная сохранность, критическое восприятие «голосов» не как сигнала к исполнению, а как следствия болезни. Любопытно, что, по данным Р. П. Волковой (1974), у сибсов и родителей пробандов обнаруживаются «шубообразные» течения болезни со стертой ■ рудиментарностью клинических проявлений приступа и среди родственников этих больных многие тоже слышат «голоса».

Разумеется, перед нами пример очень редкой формы шизофрении, с узостью нарушенной функции, наличием ряда эпилептоидных черт, с передачей слуховых галлюцинаций ■ псевдогаллюцинаций, воспринимаемых критично; иначе говоря, мышление сохранено, за исключением переработки слуховой информации. Объединение многих сотен столь же четких и тысяч менее четких заболеваний под единой шапкой не могло не создать то вавилонское столпотворение, которое возникло ■ ходе изучения шизофрении.



## Дислексия

Известно множество наследственных дефектов психики, чрезвычайно информативных, поскольку они гораздо уже шизофрении. На фоне нормального и даже повышенного интеллекта выделяется особая трудность чтения и письма, которую называют «словесной слепотой», или специфической дислексией. Этот дефект может иногда вызываться некоторыми заболеваниями, но гораздо чаще он носит семейный характер, с доминантным наследованием, хотя наследственность нередко маскируется тем, что родителям и более отдаленным предкам удавалось преодолеть этот дефект.

Специфическую дислексию, «врожденную словесную слепоту», исследовал Hallgren (1950) у 116 детей. Коэффициент интеллекта оказался весьма высоким (108 и 128). Наследственность несомненна. Так, 97 из 116 пробандов имели одного родителя с «врожденной словесной слепотой» и высокой вероятностью заболевания sibса. Среди ОБ отмечена высокая конкардантность по дислексии, среди ДБ — низкая. Внешние факторы, по-видимому, не играют никакой роли, а наследование идет по аутосомно-доминантному типу.

Záhalkova (1972) изучала родителей 56 мальчиков-дислексиков и 9 девочек-дислексиков. В итоге она отнесла 29 случаев к наследственным формам (аутосомно-доминантное наследование, ограниченное мужским полом), 9 — к энцефалопатиям, у 27 детей этиологию дислексии выяснить не удалось.

Sklar (1972) успешно применил электроэнцефалографию для диагностирования дислексий.

Неспособность читать иногда вызвана тем, что больные путают похожие буквы, обычно же отдельные буквы распознаются правильно, однако не объединяются в слоги или слова. При этом часто наблюдаются нарушения письма, нарушение речи и леворукость, тогда как цифры прочитываются и пишутся нормально. Характерна очень большая контрастность между общим высоким интеллектом детей, их хорошими успехами в других предметах и неспособностью читать и писать. Дети из более интеллигентных семей обычно компенсируют дефект выучиванием наизусть, взрослые — упражнением и опытом, причем неврологические отклонения или патология мозга отсутствуют. Таким образом, перед нами высокопенетрантное

аутосомно-доминантно-  
функции мозга  
отдельных ст  
фекта с неза  
Мозг пре  
компьютериз  
можны потом  
щие функцион  
роны, возмож  
за счет восста  
использования  
Упомянем  
иной этиологии  
циональное исс  
что 10—13% и  
нарушения речи  
циальную обус  
чиков с дефектам  
ся многодетных  
гочисленных sib  
молодых матерей  
ных работой и з  
достаточного вни  
рый растет неред  
вые дети семьи  
приблизительно  
интеллекте окаж  
лее легкие — соц

**Детский аутизм**

С точки зрения, т  
множество особ  
шизофреноподоб  
раздо более узких  
ний психики, част  
бенности шизофре  
следственными за  
узкого круга, как  
весная слепота, ви  
наследственные ол  
условной фенотип  
на практике часто  
френия, по ряду



аутосомно-доминантное поражение очень ограниченной функции мышления, иллюстрирующее автономность его отдельных структур, возможность сочетания частного дефекта с незатронутостью основных функций.

Мозг предстает перед нами как необычайно сложная компьютерная система, в которой, с одной стороны, возможны поломки отдельных аппаратов, не затрагивающие функциональную целостность системы, с другой стороны, возможны саморепарирующие процессы, идущие за счет восстановления постоянных связей или за счет использования боковых связей.

Упомянем о существовании схожих дефектов совсем иной этиологии. Butler с соавт. (1974), проведя общенациональное исследование семилетних детей, обнаружили, что 10—13% имеют заметные, а 1—2% — выраженные нарушения речи. Этот дефект имеет преимущественно социальную обусловленность, так как большинство мальчиков с дефектами речи происходят из особо нуждающихся многодетных семей и являются последними среди многочисленных сибсов. Иначе говоря, они рождаются у немолодых матерей, немолодых отцов, достаточно измученных работой и заботой о старших детях, не уделяющих достаточного внимания самому младшему ребенку, который растет нередко неловким и менее развитым, чем первые дети семьи. Противоречие, вероятно, разрешится приблизительно так: тяжелые случаи при нормальном интеллекте окажутся генетически обусловленными, а более легкие — социально обусловленными.

### **Детский аутизм**

С точки зрения, требующей расчленения шизофрений на множество особых заболеваний, следует ждать в рамках шизофреноподобной симптоматики наличия особых, гораздо более узких, гораздо более специфичных поражений психики, частично фенотипирующих отдельные особенности шизофрении. Наряду с преимущественно наследственными заболеваниями системы мышления более узкого круга, как, например, дислексия, врожденная словесная слепота, височная эпилепсия, шизофреноформные наследственные олигофрении следует назвать в качестве условной фенотипии детский аутизм. Это заболевание, на практике часто диагностируемое как детская шизофрения, по ряду итоговых работ имеет своей основой от-



сутствие понимания речи, что может сочетаться с большими компенсаторно развивающимися способностями, например поразительной памятью, ■ частности музыкальной, механической умелостью при трудной выработке условных рефлексов. В отличие от шизофрении детский аутизм можно наблюдать с начала жизни. Ребенок страдает тяжелым поражением функциональной основы сознания: способностью связывать новые стимулы с предшествующим опытом; отсутствуют витальные связи между чувством и памятью, поэтому ребенок не способен к мышлению на основе символов, аналогий, абстракций. При раннем детском аутизме раздражения воспринимаются, но не понимаются.

По Rutter (1971), детский аутизм порождается тяжелым распространенным дефектом в понимании речи, а также дефектом центральных функций, ведающих речью и переработкой символической или последовательной информации.

Ссылаясь на других авторов, Rimland (1964) приходит к выводу: «Красной нитью через наши истории болезни проходит у выздоровевших пациентов поразительное игнорирование окружающих, не осознаваемых в качестве личностей». По Kanner (1954), основным является «неспособность ребенка почти с самого начала жизни нормально реагировать на окружающих и ситуации». Невыразительный, попугаеподобный язык, стандартно повторяющееся поведение, неудержимо настойчивое стремление к одиночеству и уединению, к самоизоляции сочетаются с поразительным интеллектом и памятью.

Chess (1972) на основании наблюдений над 1400 пациентами пришел к выводу, что для детского аутизма характерны персеверация, упорное повторение однажды сделанного, нетерпимость к изменению окружающей обстановки. Детский аутизм при всей гетерогенности его этиологии характеризуется четким ранним развитием, до 30-месячного возраста, причем аномалии легко диагностируются и много раньше. Примерно  $\frac{4}{5}$  больных — мальчики; особенно часто заболевают первенцы (см. также Г. Е. Сухарева, 1974).

Несомненны, однако, и случаи расширенного толкования синдрома, гипердиагностика, реже гиподиагностика. Например, Kanner (1954) отметил, что лишь один из 10 детей, диагностированных ■ качестве страдающих детским аутизмом, действительно страдал этим заболеванием.

ем. Отме  
реев сред  
Каппег  
ливо стрем  
жений. Н  
бики, палоч  
же если в о  
какого-либо  
этом отноше  
жет снова  
неорганизов  
ков на повер  
ху, причем  
жений, что  
явление нов  
тист не мож  
эмоционально  
и матерью, н  
полное безраз  
даже родителей  
не здоровы и  
Данные по  
воречивы. Нер  
ных каузальны  
анамнестическ  
кубаторах), то  
роду крайне из  
нить, что осно  
детей, ретролен  
дневное избыто  
Очень важне  
но, сборной гру  
же гораздо боле  
танавливается в  
ских поражений  
изучения 25 бол  
у 4 из этих проб  
имеются несомне  
ния, в том числе  
ло обследование  
краснухи (1964),  
распространенно  
Rimland (1964)  
аутизма важную



ем. Отмечена также относительно бóльшая частота евреев среди больных.

Каппер подчеркивает, что аутистические дети отчетливо стремятся к сохранению постоянства в своем окружении. Например, они раскладывают свои игрушки, кубики, палочки совершенно одинаково, раз ■ навсегда, даже если в однажды избранном расположении их не было какого-либо определенного порядка. Память ребенка ■ этом отношении феноменальна. Через много дней он может снова разложить множество кубиков ■ том самом неорганизованном порядке, с той самой окраской кубиков на поверхности, с той же картинкой или буквой сверху, причем каждый кубик будет положен в том же положении, что и раньше. Отсутствие одного кубика или появление нового, лишнего, замечается сразу. Ребенок-аутист не может объяснить, слить свои чувства в единое эмоциональное целое, нет связи между чувством радости и матерью, нет ■ привязанности к матери. Проявляется полное безразличие к приходу ■ уходу других людей, даже родителей. Дети-аутисты могут быть внешне вполне здоровы и даже очень красивы.

Данные по этиологии детского аутизма крайне противоречивы. Некоторые авторы считают ■ числе возможных каузальных факторов гипероксию, тем более что анамнестически обнаруживается дача кислорода (в инкубаторах), тогда как вообще чувствительность к кислороду крайне изменчива. В связи с этим нелишне напомнить, что основной причиной слепоты у недоношенных детей, ретролентальной фиброплазии, оказалось 2—3-дневное избыточное применение кислорода.

Очень важно то, что при детском аутизме (безусловно, сборной группе болезней с разной этиологией, но все же гораздо более узкой, чем при шизофрении) четко устанавливается высокая частота конкретных органических поражений. Так, Lobascher с соавт. (1970) в ходе изучения 25 больных детским аутизмом обнаружили, что у 4 из этих пробандов сибсы страдают психозом, а у 14 имеются несомненные признаки органического заболевания, в том числе у 7 эпилепсия. Кроме того, как показало обследование детей после панамериканской вспышки краснухи (1964), детский аутизм может быть следствием распространенного синдрома краснухи.

Rimland (1964) предполагал, что в развитии детского аутизма важную роль играет повреждение ретикулярной



формации, причем ■ отличие от шизофрении в семейном анамнезе детский аутизм отсутствует.

Bender (1970), исходя из 200 случаев детской шизофрении, аутизма и умственной отсталости, проследила дальнейшую судьбу 51 больного, страдавшего детским аутизмом. Шесть из них умерли, в том числе 5 во время эпилептического припадка от сердечной слабости, один утонул. Из остальных находившихся в возрасте 21—42 лет 12 социально адаптировались, главным образом за счет поддержки со стороны семьи, а 33 (66%) остались хронически больными. У подавляющего большинства из них имеется широкий спектр шизофренических симптомов. Таким образом, детская шизофрения аутистического типа имеет органическую основу. Нам представляется особо существенным то, что это раскрывает органическую природу поражения у родителей-шизоидов.

Некоторые авторы считают особенно любопытным то, что у детей-аутистов поражены как раз те интеграционные способности, которые ярко выражены у их родителей.

Все описанные в литературе 11 пар однояйцевых близнецов с хотя бы одним ребенком-аутистом оказались конкордантными, но вопрос осложняется тем, что в силу большой специфичности и очень раннего начала заболевания все близнецовые пары, вероятно, попадали под врачебное наблюдение, которое, однако, публиковалось лишь в случае конкордантности второго ОБ.

Внимания заслуживает подтвержденный многими специалистами факт, что оба родителя ребенка с детским аутизмом являются, как правило, людьми высокого профессионального, общеобразовательного уровня. Кроме того, они холодны, малодоступны, интровертированы. На этом основании была даже предложена психогенная теория аутизма как следствия недостаточной эмоциональности отношения родителей к ребенку. Но в дальнейшем выяснилось наличие достаточно любовного, внимательного и ласкового отношения родителей к своим детям.

Kaппег (1954), описывая 100 пар родителей аутистических детей, подробно документирует их чрезвычайно высокий образовательный и интеллектуальный уровень. Им свойственны холодность, книжность, интроверсия, отсутствие юмора и стремление к одиночеству, размышлениям, неэмоциональная объективность. Такие родители ■



исследованиях Каннер по интеллектуальному уровню входят в элиту, составляющую менее 1% населения. В более поздних исследованиях Каннер и Lesser (1958) и Goldstein (1959) вновь подчеркивают высокий интеллект родителей детей-аутистов.

Rimland (1964) пишет, что речь идет не о выборке родителей, достаточно сообразительных, чтобы заметить болезнь ребенка, а об особой группе, которая характеризуется как целеустремленная вплоть до одержимости, упорная, настойчивая, холодная. Об объективности такой оценки родителей говорит также пересмотр «старых» случаев заболевания, когда детский аутизм еще не выделяли в самостоятельную нозологическую единицу.

Констатируя противоречивость данных, значительные расхождения в отнесении к детскому аутизму различных шизофреноподобных форм детского мышления, надо отметить, что некоторые авторы находили среди родителей детей-аутистов высокую частоту шизофрении (Churchill e. a., 1971).

Мы полагаем, что нельзя исключать следующую возможность. Поскольку родители детей-аутистов относятся к интровертам шизоидного типа, чему немало может способствовать характерологическая избирательность браков, та часть детей, которая наследует от обоих родителей вероятно-мономерные гены шизоидности (кстати, избыточные в семьях шизофреников), оказывается как бы дигетерозиготной по шизоидности. Если поля действия доминантных генов отца и матери частично совпадают или взаимодействуют, возникает предрасположение к детскому аутизму. Эта очень слабо обоснованная рабочая гипотеза несколько подкрепляется данными Lobscher с соавт. (1970) о высокой частоте шизофрении среди сибсов детей-аутистов. Во всяком случае в круг изучения детей с аутизмом необходимо включать изучение их родителей с точки зрения эмоциональной сферы, общего и профессионального уровня образования, наличия или отсутствия шизоидных черт, а также родственников-шизофреников. Это редкое заболевание очень важно эвристически.

Hauser с соавт. (1975) при пневмоэнцефалографии 18 детей с заторможенным развитием речи и аутистическим поведением при отсутствии крупных нарушений моторики или специфических неврологических заболеваний обнаружили патологическое увеличение височного



рога у 15 обследуемых. В нескольких случаях были увеличены оба височных рога или расширены боковые желудочки. Авторы предполагают, что дисфункция средней височной доли может быть главным патогенетическим фактором детского аутизма.

В заключение следует признать, что генетический и этиологический анализ детского аутизма еще только начат.

### **Доказательство функциональной автономности различных структур мозга**

Если одним из принципиально важных подходов к проблеме шизофрении как к группе заболеваний с различной локализацией поражения является анализ таких функционально-органических дефектов, как дислексия и детский аутизм, то так же важно изучение случаев полной дезорганизации мышления с компенсаторной гипертрофией какой-нибудь одной способности.

Описаны дебилы с исключительным чувством обоняния, тактильной чувствительностью, прекрасным слухом, речевыми способностями, исключительной памятью или даже художественным чутьем.

Например, Готфрид Минд, имбецил, неспособный научиться ни чтению, ни письму, так рисовал или писал красками животных и детей, что приобрел общеевропейскую известность своими художественными произведениями. Один эпилептик, не научившийся ни читать, ни писать, неспособный к самостоятельной связной речи, бегло и с правильной интонацией повторял все, сказанное ему не только на родном языке, но и на греческом, японском, датском, испанском и некоторых других языках (Tredgold, Soddy, 1956). Слепой от рождения юноша всего за 45 с подсчитывал общее число зерен, которое получится, если на первое поле положить одно зерно, а затем все время удваивать число зерен, включая последнее, 64-е поле. Джордж Пуллен, родившийся от брака на кухне, начал ходить только в семилетнем возрасте, страдал почти полной немотой и глухотой, однако он умел изготавливать необычайно сложные, точные конструкции, в частности модели судов и подлинно художественные произведения из слоновой кости и дерева, а также очень сложные инструменты. Он изобрел и изготовил человека-автомата, открывавшего и закрывавшего рот и



глаза, поворачивавшего голову, подымавшего руки. На посмертном вскрытии у него было обнаружено недоразвитие лобных и височных долей.

У некоторых лиц, неспособных из-за умственного дефекта заниматься в обычной школе, иногда обнаруживаются поразительные специальные способности, например, очень быстро перемножать и возводить ■ квадрат трехзначные цифры, извлекать квадратные корни из больших чисел, указывать, на какой день недели придется заданная дата года, месяца и дня, на сотни лет вперед или назад (так называемый календарный счет). Бывают случаи поразительной музыкальной памяти, например, способность точно воспроизводить на рояле или струнном инструменте мелодию ■ ритм, лишь однажды и давно услышанной пьесы. Так, Steinkopf (1973) описал больного с правосторонней височной эпилепсией, который ■ первом классе не смог научиться читать, на второй год знал весь учебник наизусть, а затем отстал по всем предметам и стал чернорабочим, не проявляя ни к чему интереса. Однако он играл по слуху на рояле, помнил множество песен и сказок, молниеносно высчитывал в уме, например длительность жизни человека в часах, минутах, секундах, владел и календарным счетом. Однажды он заменил в больничной кассе испорченную счетную машину, перемножая ■ уме за 10 с трехзначные цифры на трехзначные, за 14 с — трехзначные на четырехзначные. При посмертном вскрытии обнаружилось поражение сектора Зоммера и большая величина ганглиозных клеток ■ пятом слое коры.

Примеры сохранности ■ даже исключительного развития отдельных способностей у психически больных детей приводит Cain (1970). Так, Милли 6½ лет при полной самоизоляции от всего окружающего и стойком мутизме дословно повторяет длинные беседы по радио или телевидению, слышанные несколько лет назад, точно читает и повторяет слова, пишет слова в обратном порядке почти с той же скоростью, как и в обычном. Денси 6 лет совершенно неконтактна. В 5½ лет хорошо читает, способна правильно назвать 15—16 улиц, которые однажды проехала в автомобиле в двухлетнем возрасте. Джордж 8 лет, страдающий полным аутизмом, бессмыслием, взглянув, воспроизводит все цифры таблицы, молниеносно перемножает трех—четырехзначные цифры, повторяет целиком однажды услышанные страницы.



Обычное объяснение этого явления тем, что внимание фокусируется на единственной способности, опровергается фактами, свидетельствующими об относительно широком спектре способностей таких детей. У большинства из них некоторые виды памяти оказались полностью сохранными, несмотря на глубокое недоразвитие интеллектуальной сферы в целом. Известны дети-олигофрены с исключительной способностью к запоминанию цифр, календарных данных, имеющих литературные или музыкальные способности.

Примеры такого рода неопровержимо свидетельствуют о высочайшей дифференцированности и локализованности различных компонентов того, что мы называем психикой. Отдельные локальные или функциональные компоненты мышления могут быть сведены к нулю или почти к нулю, тогда как какой-то компонент остается полностью сохранным и отчасти, в силу монопольной концентрации функций на нем, может действовать на необычайно высоком уровне, как это было показано на приведенных выше примерах. Мы неизбежно приходим к представлению о своеобразной «островковой» структуре мышления, об относительной независимости развития одних мыслительных функций от других. Но поскольку нормальное мышление — в высшей степени интегративный анализ, синтез и прогноз, приведенные примеры высокой сохранности отдельных функций при полной неразвитости большинства их отчетливо указывают на необходимость аналитического изучения шизофрении для установления конкретных дефектов мышления в каждой семье. Однако особое место занимает синдром тревожности.

Большое распространение синдрома свидетельствует о его значении с точки зрения естественного отбора. Еще в первобытном обществе человеку постоянно угрожали всяческие смертельные опасности, и наивно думать, что жизнь его была тогда менее тревожной, чем в современном цивилизованном обществе. В дальнейшем тревожность стала уделом целых народов, длительно живших в состоянии угнетения. Инстинктивная пассивно-оборонительная реакция, постоянная настороженность, готовность к трусливому бегству имели свою адаптивную ценность. Но вместе с тем этот синдром, возможно, входит в симптомокомплекс некоторых форм шизофрении, связанных с анксиозностью. Кроме того, синдром тре-

#### ЛИТЕРАТУРА

- Анохина И. П. Нейропсихиатрия. М., «Медицина», 1971.
- Астауров Б. Л. Исследования по Drosophila. Сер. А, т. 3, № 1 (Астауров Б. Л.) Abstammung der Haltere. Ent. Mech.-Org., 1 (Астауров Б. Л.) Abstammung der bilaterally selbstständigen Vabstamm. u. Vererbung. Бехтерева Н. П. Нейропсихиатрия. М., «Медицина», 1971.
- Вартанян М. Е. Биология человека. — «Вестн. ААМН», 1971, № 1.
- Вроно М. С. Шизофрения. 1971.
- Волкова Р. П. К вопросу о протекании шизофрении. Гуревич М. С. Психиатрия, 1974, т. 74, № 1.
- Давиденков С. Н. Эволюция логики. Л., «Медгиз», 1971.
- Дельгадо Х. Мозг и сознание. М., «Медицина», 1971.
- Зурабашвили А. Д. К патогенезу шизофрении. М., «Медицина», 1971.
- Зурабашвили А. Д. О патогенезе шизофрении. М., «Медицина», 1971.
- Иноуэ Е. Генетические факторы шизофрении. М., «Медицина», 1971.



возможности не может не истощать нервную систему, не облегчать развитие шизофрении, не акцентировать ее анксиозные компоненты.

Не исключено, впрочем, что сдвиг соотношения лактат/пируват в эритроцитах кур под действием плазмы крови больных шизофренией — эффект, отмеченный Фроманом и подтвержденный М. Е. Вартаняном с сотрудниками (см. Шизофрения, 1972, под ред. А. В. Снежневского), указывает на частичную общность биохимических механизмов реализации гена (генов) тревожности с шизофренией.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Анохина И. П. Нейрохимические механизмы психических заболеваний. М., «Медицина», 1975.
- Астауров Б. Л. Исследования наследственного изменения гальтеров у *Drosophila melanogaster* Schin.— «Журн. exper. биол.», Сер. А, т. 3, № 1/2, с. 1—61.
- (Астауров Б. Л.) *Astauroff B. L.* Studien über die erbliche Veränderung der Halteren bei *Drosophila melanogaster* Schin.— «Arch. Ent. Mech-Org.», 1929, Bd 115, N 3, S. 424—447.
- (Астауров Б. Л.) *Astauroff B. L.* Analyse der erblichen Störungsfälle der bilateralen Symmetrie in Zusammenhang mit der selbstständigen Variabilität ähnlicher Strukturen.— «Z. induct. Abstamm. u. Vererb. Lehre», 1930, Bd 55, N 2, S. 183—262.
- Бехтерева Н. П. Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека. Л., «Медицина», 1974.
- Бехтерева Н. П., Смирнов В. М. Мозговая организация эмоции человека.— «Вестн. АМН СССР», 1975, № 8, с. 8—19.
- Вартанян М. Е. Биологические нарушения и их генетическая детерминация. М., «Медицина».— В кн.: Шизофрения. Под ред. А. В. Снежневского, 1972, с. 338—379.
- Вроно М. С. Шизофрении у детей и подростков. М., «Медицина», 1971.
- Волкова Р. П. К вопросу о галлюцинаторных ремиссиях при благоприятно протекающей шизофрении.— «Журн. невропатол. и психiatr.», 1974, т. 74, № 5, с. 716—722.
- Гуревич М. С. Психиатрия. М., «Медицина», 1949.
- Давиденков С. Н. Эволюционно-генетические проблемы психиатрии. Л., «Медгиз», 1947.
- Дельгадо Х. Мозг и сознание. М., «Мир», 1971.
- Зурабашвили А. Д. К патоархитектонике шизофрении.— «Неврология и психиатрия», 1950, т. 19, № 1, с. 28—31.
- Зурабашвили А. Д. О патоархитектонике коры головного мозга при шизофрении в свете новейших данных.— «Журн. невропатол. и психiatr.», 1961, № 8, с. 1241—1243.
- Иноуэ Е. Генетические аспекты шизофрении — один главный ген или мультифакториальная модель, нозологическое единство или



- теория гетерогенности.— «Вестн. АМН СССР», 1975, № 9, с. 25—29.
- Калмыкова Л. Г. Проблемы генокопирования в медицинской генетике.— В кн.: Проблемы медицинской генетики. М., «Медицина», 1970, с. 509—523.
- (Калмыкова Л. Г.) *Kalmykova L. G. Neurogenetische Mechanismen der Schizophrenie.*— «Ideen des exakten Wissens», 1972, N 10, S. 635—644.
- Калмыкова Л. Г. Очаговость распространения мутаций и принцип «мономутантности» в нейрогенетике.— «Генетика», 1974, т. 10, № 11, с. 147—156.
- Калмыкова Л. Г. Наследственная гетерогенность болезней нервной системы. М., «Медицина», 1976, с. 1—319.
- Крауле И. В. Дети шизофренических родителей.— «Журн. невропатол. и психиатр.», 1969, т. 69, № 2, с. 239—242.
- Лифшиц Е. Я. Сходство и различия в развитии шизофрении у близнецов.— В кн.: Генетика психических болезней. М., 1970, с. 164—165.
- Лурия А. Р. Лобные доли и регуляция психических процессов. М., Изд-во МГУ, 1966, с. 1—740.
- Лурия А. Р. Основы нейропсихологии. М., «Медицина», 1973, с. 1—274.
- Ромасенко В. А. Гипертоксическая шизофрения. Клинико-морфологические исследования. М., «Медицина», 1967, с. 1—240.
- Павлов И. П. Собр. соч. М.—Л., 1951—1952, т. III, с. 203.
- Русских В. Н. Основные пути расчленения шизофрении по принципу клинико-анатомических патологических процессов.— В кн.: Вопросы психиатрии. М., 1957, с. 106, 110.
- Снежневский А. В. Шизофрения.— В кн.: Шизофрения. Под ред. А. В. Снежневского. М., «Медицина», 1972.
- Фроман У. Изучение фактора плазмы у больных шизофренией.— «Вестн. АМН СССР», 1969, № 4, с. 12—17.
- Фроман У., Готлиб Дж. Попытки выделения активной ферментной фракции для использования ее при лечении шизофрении.— «Вестн. АМН СССР», 1975, т. 23, № 9, с. 51—55.
- Сухарева Г. Е. Лекции по психиатрии детского возраста. М., «Медицина», 1974.
- Хайме Ц. Б. Органические заболевания головного мозга при шизофрении.— «Журн. невропатол. и психиатр.», 1967, т. 67, № 1, с. 113—118; № 12, с. 1842—1847.
- Шахматова И. В. Генеалогические исследования.— В кн.: Шизофрения. Под ред. А. В. Снежневского. М., «Медицина», 1972, с. 160—185.
- Шахматова-Павлова И. В. Семейный фон больных с различными формами течения шизофрении.— «Вестн. АМН СССР», 1975, № 1, с. 16—19.
- Шмарьян А. С. Мозговая патология и психиатрия. М., «Медицина», 1949.
- Эфроимсон В. П. Введение в медицинскую генетику. М., «Медицина», 1968.
- Эфроимсон В. П. Иммуногенетика. М., 1970.
- Эфроимсон В. П., Калмыкова Л. Г. Успехи невропсихиатрической генетики.— В кн.: Генетика психических болезней. М., 1970, с. 186—291.



- Abenson M. H. EGG's in chronic schizophrenia.— «Brit. J. Psychiat.», 1970, v. 116, N 553, p. 421—425.
- Anglesio A., Curtoni E. S. Studio di gruppo di famiglie ad alts incidenza di schizophrenia.— «Minerva med.», 1975, N 10, 478—485.
- Askevold F. The occurrence of paranoid incidents and abstinence delirium in abusers of amphetamine.— «Acta psychiat. scand.», 1959, v. 34, N 2, p. 145—164.
- Belmaker R., Pollin W., Wyatt R. A follow up of monozygotic twins discordant for schizophrenia.— «Arch. gen. Psychiat.», 1974, v. 30, N 2, p. 219—222.
- Bender L. The life course of children with autism and mental retardation.— In: Psychiatric approaches to mental retardation. N. Y., Basic books, 1970, 149—204.
- Bleuler M. A 23-year longitudinal study of 208 schizophrenics and impressions in regard to the nature of schizophrenia. The Transmission of schizophrenia. N. Y., Pergamon Press, 1968, p. 3—14.
- Böök J. A. Genetical aspects of schizophrenic psychoses. The Etiology of schizophrenia. N. Y., Basic books, 1960.
- Butler N. R., Pekham C., Sheridan M. Speech defects in children aged 7 years: a national study.— «Brit. med. J.», 1974, v. 1, N 594, p. 255—257.
- Campion E., Tucker G. A note on twin studies of schizophrenia and neurological impairment.— «Arch. gen. Psychiat.», 1973, v. 29, N 4, p. 460—463.
- Cain A. C. Special «isolated» abilities in severely psychotic young children.— In: Ann. Progress in Child Psychiatry, 1970, p. 417—435.
- Chess S. Neurological dysfunction and childhood behavioral pathology.— «J. Autism child. Schizophrenia», 1972, v. 2, N 3, p. 299—311.
- Churchill D. W., Alpeen G. D., Demyer M. K. Infantile autism. Springfield, Thomas, Illinois, 1971.
- Colchester revisited. A genetic study of mental defect.— «J. Med. Genet.», 2, 1977, v. 14, N 1, p. 1—9. Aut. N. E. Morton, D. C. Rao, H. Land-Brown et al.
- Controlled study of effects of plasma of schizophrenic and non-schizophrenic erythrocytes.— «J. psychiat. Res.», 1968, v. 6, N 1, p. 33—43. Aut.: J. W. Ryan, H. R. Steinberg, R. Green e. ■.
- Die myoklonischen Varianten der familiären amaurotischen Idiotie.— «Humangenetik», 1968, N 2, p. 119—164. Aut.: K. Diebold, H. Häfner, F. Vogel, E. Schalt e. a.
- Diebold K. Vier Erbtypen oder Krankheitsformen der progressiven Myoklonusepilepsien.— «Arch. Psychiat. Nervenkrankh.», 1972, Bd 21, N 5, S. 362—375.
- Diebold K. Theoretische und klinische Aspekte der Erb- und Umweltbedingtheit endogener Psychosen.— «Fortschr. Neurol. Psychiat.», 1973, Bd 41, N 10, S. 359—375.
- Dimond S. J., Beaumont H. G. Hemisphere function in the human brain. London, Eleksci, 1974.
- Erlenmeyer-Kimling L. Studies on the offspring of two schizophrenic parents.— In: The Transmission of schizophrenia. Oxford, Pergamon Press, 1968, p. 65—84.
- Erlenmeyer-Kimling L., Paradowski W. Selection and schizophrenia.— «Am. Naturalist», 1966, N 916, p. 651—665.



- Erlenmeyer-Kimling L., Nicol S. Comparison of hospitalization measures in schizophrenic patients with or without a family history of schizophrenia.—«Brit. J. Psychiat.», 1969, N 520, p. 324—334.
- Essen-Möller E. Psychiatrische Untersuchungen an einer Serie von Zwillingen.—«Acta psychiat. scand.», 1941, Suppl. 23, p. 15—28.
- Essen-Möller E. Twenty-one psychiatric cases and their MZ cotwins. A thirty years follow up.—«Acta genet. med. gemellol.», 1970, v. 19, N 1/2, p. 315—327.
- Fischer M., Harvald B., Hauge M. A Danish twin study of schizophrenia.—«Brit. J. Psychiat.», 1969, v. 115, N 526, p. 981—990.
- Fischer M. Psychoses in the offspring of schizophrenic monozygotic twins and their normal co-twins.—«Brit. J. Psychiat.», 1971, v. 118, N 542, p. 43—52.
- Fischer M. Genetic and environmental factors in schizophrenia. A study of schizophrenic twins and their families.—«Acta psychiat. scand.», 1973, Suppl. 238.
- Garonne G. Etude statistique et genetique de la schizophrenie à Genève de 1901 à 1950.—«J. Gen. Hum.», 1962, N 1, p. 89—219.
- Goldstein K. Abnormal mental conditions in infancy.—«J. Nerv. ment. Dis.», 1959, v. 128, N 6, p. 531—557.
- Gottesman I. I., Shields J. A polygenic theory of schizophrenia.—«Int. J. Mental Health», 1972, N 1/2, p. 107—115.
- Hallgren B. Specific dyslexia (Congenital wordblindness). A clinical and genetic study.—«Acta Psychiat. Neurol.», 1950, Suppl. 65, 1—287.
- Hauser S. L., De Long G. R., Rosman N. P. Pneumoencephalographic findings in the infantile autism syndrome.—«Brain», 1975, v. 98, N 4, p. 667—688.
- Häfner H. Der Einfluss von Umweltfaktoren auf das Erkrankungsrisiko für Schizophrenie.—«Nervenarzt», 1971, Bd 42, N 11, S. 557—568.
- Heston L. L. Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers.—«Brit. J. Psychiat.», 1966, v. 112, N 489, p. 819—825.
- Heston L. L. The genetics of schizophrenic and schizoid disease.—«Science», 1970, v. 167, N 3916, p. 243—256.
- Inouge E. Similarity and dissimilarity of schizophrenia in twins.—«Proc. 3-rd World Congr. Psychiatry», 1961, v. 1, p. 524—530.
- Kallmann F. J. Heredity in health and mental disorder. N. Y., Norton, 1953.
- Kanner L. To what extents early infantile autism is determined by constitutional inadequacies.—In: Genetics and the inheritance of integrated neurological pattern. Baltimore, 1954, p. 378—388.
- Kanner L., Lesser L. J. Early infantile autism.—«Pediat. clin. N. Amer.», 1958, N 4, p. 711—730.
- Karlsson J. L. A hereditary mechanism for schizophrenia based on two separate genes, one dominant, the other recessive.—«Hereditas», 1964, v. 51, N 1, p. 74—88.
- Karlsson J. L. Genealogic studies of schizophrenia. The transmission of schizophrenia. N. Y., 1968, p. 85—94.
- Karlsson J. L. The rate of schizophrenia in foster reared close relatives of schizophrenic index cases.—«Biol. Psychiat.», 1970, v. 2, N 3, p. 285—290.
- Karlsson J. L. Rates of schizophrenic genotype in relative of psychotic persons.—«Hereditas», 1971, v. 69, N 2, p. 223—231.

Kidd K. K. Ca  
phrenia.—  
Kringlen E. He  
epidemiol  
Leonhard K. D  
normen P  
Berlin. Vo  
Leonhard K. B  
Leonhard K. G  
«Psychiat. N  
Leonhard K. Ak  
Life history diffi  
«Am. J. Ort  
lin, J. R. Sta  
Lobascher M. E  
investigation  
J. Psychiat.»,  
Logan D. G., De  
«J. A. M. A.»  
Luxemburger H.  
ihren Geschw  
schwankunge  
p. 351—394.  
Malamud N. Psy  
system.—«Ar  
Mednick S. A., Sc  
to breakdown  
of schizophren  
Mitsuda H. A. (e  
genetics in ps  
Murphy H., Lemi  
schizophrenie  
se.—«J. Can  
Murphy H., Rama  
tropical peop  
497.  
Odegard O. Die  
N 11, S. 569—  
Pitts F. N. Bioche  
ce», 1971, v. 16  
Psychopathology in  
factor in the p  
in psychoneuro  
610. Pollin, St  
Price J. Methylation  
Psychiat. Res.»  
Recessive genes in  
tics», 1965, v. 1  
N. E. Morton, M  
Reimer F. Das Syn  
1—55.  
Reisby N. Psychoses  
chiat. scand.», 19  
10 Эфронсон Б. П



- Kidd K. K., Cavalli-Sforza L. L. An analysis of the genetics of schizophrenia.— «Social Biology», 1973, v. 20, N 3, p. 254—265.
- Kringlen E. Heredity and environment in the functional psychoses. An epidemiological — clinical twin study. London, 1968.
- Leonhard K. Differentizierte Diagnostik der endogenen Psychosen, abnormen Persönlichkeitsstrukturen und neurotischen Entwicklungen. Berlin, Volk. u. Gesundheit, 1968.
- Leonhard K. Biopsychologie der endogenen Psychosen. Leipzig, 1970.
- Leonhard K. Gegen die Auffassung einer Einheit Schizophrenie.— «Psychiat. Neurol. med. Psychol.», 1975, N 2, p. 65—79.
- Leonhard K. Akzentuierte Persönlichkeiten. Berlin, Acad. Verlag, 1976.
- Life history differences in identical twins discordant for schizophrenia.— «Am. J. Orthopsychiat.», 1966, v. 36, N 5, p. 432—440. Aut.: W. Pollin, J. R. Stabenau, L. Mosher et al.
- Lobascher M. E., Kingerlee P. E., Gubrey S. S. Childhood autism: an investigation of aetiological factors in twenty-five cases.— «Brit. J. Psychiat.», 1970, v. 117, N 540, p. 525—529.
- Logan D. G., Deodhar S. D. Schizophrenia, an immunologic disorder.— «J. A. M. A.», 1970, N 10, p. 1703.
- Luxemburger H. Untersuchungen an schizophrenen Zwillingen und ihren Geschwistern für Prüfung der Realität von Manifestationschwankungen.— «Z. Neurol. u., Psychiat.», 1930, v. 154, N 6, p. 351—394.
- Malamud N. Psychiatric disorders with intracranial tumors of limbic system.— «Arch. Neurol.», 1967, N 2, p. 113—123.
- Mednick S. A., Schulsinger F. Some premorbid characteristics related to breakdown in children with schizophrenic mothers. Transmission of schizophrenia. London, Pergamon Press, 1968, p. 267—292.
- Mitsuda H. A. (ed.) Clinical-genetical study of schizophrenia. Clinical genetics in psychiatry. Tokyo, 1967, p. 3—21.
- Murphy H., Lemieux M. Quelques considerations sur le taux élevé de schizophrénie dans une type de communauté canadienne française.— «J. Canadian. Psychiat. Ass.», 1967, N 12, Suppl., p. 71—81.
- Murphy H., Raman A. C. The chronicity of schizophrenia in indigenous tropical peoples.— «Brit. J. Psychiat.», 1971, v. 118, N 546, p. 489—497.
- Odegard O. Die Epidemiologie der Psychosen.— «Nervenarzt», 1971, N 11, S. 569—575.
- Pitts F. N. Biochemical factors in anxiety neurosis.— «Behavior Science», 1971, v. 16, N 1, p. 82—91.
- Psychopatology in 15909 pairs of veteran twins: evidence for a genetic factor in the pathogenesis of schizophrenia and its relative absence in psychoneurosis.— «Am. J. Psychiat.», 1969, v. 126, N 5, p. 597—610. Pollin, Stabenau et al.
- Price J. Methylation in schizophrenics: a pharmacogenetic study.— «J. Psychiat. Res.», 1972, N 4, p. 345—351.
- Recessive genes in severe mental retardation.— «Am. J. Human Genetics», 1965, v. 17, N 2, p. 237—256. Aut.: W. J. Dewey, I. Barrai, N. E. Morton, M. Mi.
- Reimer F. Das Syndrom der optischen Halluzinose. Stuttgart, 1970, 1—55.
- Reisby N. Psychoses in children of schizophrenic mothers.— «Acta psychiat. scand.», 1967, N 1, p. 8—20.



- Rimland B.* Infantile autism. The syndrome and its implications for a neural theory of behavior. N. Y., Springfield, Thomas, 1964.
- Reisby N.* Psychoses in children of schizophrenic mothers.—«Acta psychiat. scand.», 1967, v. 43, N 1, p. 1—20.
- Rosanoff A. J., Brush S.* The etiology of the so-called schizophrenic psychosis with special reference to their occurrence in twins.—«Am. J. Psychiatr.», 1934, v. 91, p. 247—250.
- Rosenthal D.* (ed.). The Genain quadruplets. N. Y., Basic Books, 1963.
- Rosenthal R., Bigelow L. B.* Quantitative brain measurements in chronic schizophrenia.—«Brit. J. Psychiat.», 1972, v. 121, N 562, p. 259—264.
- Rutter M.* The description and classification of infantile autism.—In: Infantile autism. N. Y., Springfield, 1971, p. 8—28.
- Schizophrenic offspring reared in adoptive homes. The Transmission of schizophrenia. N. Y., Pergamon Press, 1968, p. 377—392. Aut.: D. Rosenthal, P. H. Wender, S. S. Kety e. a.
- Schizophrenia as a genetic morphism.*—«Nature», 1964, N 4955, p. 220—221. Aut.: J. Huxley, E. May, H. Osmond, A. Hoffer.
- Schizophrenia. Current concepts and research.* N. Y., PYD Publication, 1968, p. 1—994.
- Siegel E., Heidrich R.* Beziehungen zwischen pneumoencephalographischen und psychopathologischen Befunden bei Schizophrenie.—«Psychiat. Neurol. med. Psychol.», 1970, v. 22, N 2, p. 132—137.
- Sklar B.* Use of EEG to identify dislexic children.—«Nature», 1972, v. 240, N 5381, p. 414—416.
- Slater E., Tsuang M. T.* Abnormality on paternal and maternal sides: observations in schizophrenia and manic-depression.—«J. med. Genet.», 1968, v. 5, N 3, p. 197—199.
- Slater E., Cowie V.* The genetics of mental disorders. Oxford Univ. Press, 1971, VIII, p. 1—413.
- Steinkopf W.* Ungewöhnliche Rechenleistungen eines Imbezillen.—«Psychiat. Neurol., med. Psychol.», 1973, v. 25, N 2, p. 107—116.
- Stevenson A. C., Kerr C. B.* On the distribution of frequencies of mutation to genes determining harmful traits in man.—«Mutation Res.», 1967, N 3, p. 339—352.
- Stevens J.* An anatomy of schizophrenia.—«Arch. gen. Psychiat.», 1973, v. 29, N 2, p. 177—194.
- Swanson D. W., Bohnert P., Smith J. A.* The Paranoid. Boston, Little, Brown a. Co, 1970.
- Swanson D. W., Smith J. A.* The use of stimulating drugs.—«Am. J. Psychiat.», 1961, v. 118, N 5, p. 419—422.
- The types and prevalence of mental illness in the biological adoptive families of adopted schizophrenics. The Transmission of Schizophrenia. L., Pergamon Press, 1968, 345—362. Aut.: S. S. Kety, D. Rosenthal, P. H. Wender, F. Schulsinger.
- Tredgold R. F., Soddy K.* A text-book of mental deficiency. London, 1956, 1—480.
- Trostorff S.* Verlauf und Psychose in der Verwandtschaft bei den systematischen und unsystematischen Schizophrenien und den zyklischen Psychosen.—«Psychiat. Neurol., med. Psychol.», 1975, v. 27, N 2, p. 80—100.
- Whittingham S.* Absence of brain antibodies in patients with schizophrenia.—«Brit. Med. J.», 1968, N 5588, p. 347—348.

Yorden P. E. S.  
zophrenia. —  
Zahalkova M. G.  
1972, N 1. 2



- Yorden P. E., Scipio W. J. Abnormal movement and prognosis in schizophrenia.— «Am. J. Psychiat.», 1971, v. 128, N 3, p. 307—322.  
Zahalkova M. Genetical investigation in Dyslexia.— «J. med. Genet.», 1972, N 1, p. 18—52.

## ГЛАВА VIII.

### ГЕНЕТИКА АФФЕКТИВНЫХ ПСИХОЗОВ

По статистическим данным, приводимым Perrie (1976), вероятность заболевания каким-либо аффективным психозом составляет для мужчин более 1%, для женщин — более 2% (Hendrie, Klinge, 1975; Strömngren, 1968). Классификация аффективных психозов, а тем более их генетический анализ затруднены противоречивостью терминологии и критериев. В настоящее время из всех аффективных заболеваний довольно четко выделены ■ противопоставлены друг другу, с одной стороны, маниакально-депрессивный психоз (МДП) (так называемый биполярный, поскольку у больного полюс гипоманиакального или маниакального возбуждения после более или менее длительного нормального состояния сменяется многомесячным периодом депрессии), а с другой стороны, многочисленная, чрезвычайно гетерогенная по этиологии группа монополярных депрессий. Следует подчеркнуть, что если у больных МДП иногда имеются близкие родственники, страдающие депрессией, то больные монополярной депрессией если и имеют близких родственников, страдающих психозом, то это может быть только депрессивный психоз. Так как во многих предыдущих генетических исследованиях не проводилось четкого разделения биполярных ■ монополярных психозов, то эти данные пришлось пересматривать.

Если функциональной основой шизофрений являются различные морфофизиологические и биохимические нарушения звеньев восприятия и переработки информации, анализа этой информации, принятия решений, прогнозирования и регуляции на основе обратных связей, то в основе аффективных расстройств лежит колебание тонуса ■ настроения. Понижение тонуса и настроения побуждает искать выхода, поэтому появляются различные социальные исходы, в частности у мужчин алкоголизм (Da Fonseca, 1963; Pitts, Winokur, 1966). Поскольку тонус и настроение особенно подвержены воздействию не-



благоприятных возрастных и социальных факторов, особое значение приобретают депрессии инволюционного возраста, с большой ролью внешних провоцирующих факторов, ■ следовательно, с низкой пенетрантностью наследственных факторов. Так как определяющими являются колебания настроения, то нарушения следует искать в первую очередь ■ лимбической системе, также как и фенотипии.

Монополярные депрессии в целом оказались несомненно мультифакториальными и подлежащими расчленению на большое число форм. Подытоживание генетических данных по аффективным психозам чрезвычайно затруднено несогласованностью диагностических критериев. Несколько более четко обстоит дело с МДП, который и будет рассмотрен нами в первую очередь.

### Генетика маниакально-депрессивного психоза

Частота МДП среди населения составляет около 0,4%. Вопреки некоторым поныне существующим суждениям, необходимо подчеркнуть четкое генетическое различие между МДП и шизофренией. Elsässer (1952), проанализировав предшествующие и собственные данные о потомстве браков между психически больными, пришел к выводу, что все психотическое потомство от браков между больными шизофренией болело шизофренией, психотическое потомство от браков между больными МДП ( $M \times M$ ) ■ основном страдало МДП; в 19 браках  $M \times S$  среди психотических детей 8 страдали шизофренией, 8 — МДП, 3 имели атипичный или неясный психоз. Таким образом, даже в потомстве этих браков шло по преимуществу не взаимодействие, а расщепление генов.

Основные данные по генетике МДП приведены в табл. 25. Огромные колебания вызваны в первую очередь разной степенью строгости диагностических критериев (например, числом и остротой полярных фаз), большим и популяционным происхождением материала. Однако вероятность заболевания детей и особенно сибсов с учетом явно неполной пенетрантности генотипа столь велика, что оставляет едва ли более половины случаев заболеваний на долю полигенного наследования. Поскольку мономерно доминантные формы неизбежно должны были за немногие поколения отметаться отбо-

Вероятность

Родство

Родители

Дети

Сибсы

ДБ

ОБ

ром, возника  
френии при  
генности — м  
которых спос  
кальности по  
зывающих М

О частот  
МДП свидет  
(1973), по ко  
один из родит  
Поскольку  
экспрессивнос  
исследования  
подробнее.

По суммар  
93 пар ОБ об  
(с колебаниям  
243 пар ДБ об  
баниями в пре  
чены преимуще  
(1971) на госпи  
чает возможнос  
трантных форм  
мают исследова  
цах, родившихс  
явило 38 пар бл  
МДП. Из 15 па  
лись 10 (67%),  
кордантными ока



Таблица 25

Вероятность заболевания МДП (в процентах) для родственников  
пробанда (по Perris, 1976)

Родство	Средние величины риска	Колебания	Среднее
Родители	10—15	3,4—23,4	7,6
Дети	10—15	6,0—24,1	8,1
Сибсы	10—15	2,7—22,7	11,2
ДБ	20	0—38	
ОБ	70	25—92	

ром, возникает подробно рассмотренная в главе о шизофрении принципиальная проблема генетической гетерогенности — мутирования множества локусов, изменение которых способно вызвать МДП, — и проблема разнолокальности поражений центральной нервной системы, вызывающих МДП.

О частом мономерно-доминантном наследовании МДП свидетельствуют данные Christozow с соавт. (1973), по которым у детей, с ранним МДП очень часто один из родителей страдал аффективным расстройством.

Поскольку для решения проблемы пенетрантности и экспрессивности МДП-генотипов особое значение имеют исследования близнецов, эти данные будут рассмотрены подробнее.

По суммарным данным за 1930—1965 гг., среди 93 пар ОБ оба партнера заболели МДП в 73% случаев (с колебаниями в пределах 57—93%), тогда как среди 243 пар ДБ оба партнера заболели в 15% пар (с колебаниями в пределах 10—23%). Эти данные были получены преимущественно Kallmann (1953) и Slater и Cowie (1971) на госпитализированных больных, что не исключает возможность отбора более тяжелых и особо пенетрантных форм. Поэтому здесь решающее место занимают исследования Harvald и Nauge (1965) на близнецах, родившихся в 1870—1910 гг. Сопоставление списков этих близнецов со списками психически больных выявило 38 пар близнецов, где хотя один партнер заболел МДП. Из 15 пар ОБ конкордантными по МДП оказались 10 (67%), тогда как среди 23 однополых ДБ конкордантными оказались только 2 (9%).



Если более старые исследования частично скомпрометированы недифференцированным объединением депрессивных больных с МДП, то тем больший интерес представляют попытки разобрать результаты с новой точки зрения, что и сделала Zerbin-Rüdin (1969). Среди 34 пар ОБ с маниакальной фазой хотя бы у одного партнера конкордантность по аффективному психозу имела у 28 (82%), но в 7 парах (25% от общего числа конкордантных) второй партнер страдал манией. Конкордантными по аффективному психозу оказались 7 пар, но из них 5 были дискордантны по характеру заболевания (у одного мания, у другого только депрессия), т. е. конкордантность по «чистому» МДП составляет у ОБ около 50% против 10% у ДБ; это в некоторой мере указывает на возможность подавления мании генами-модификаторами.

Среди почти 16 000 пар близнецов, родившихся с 1917 по 1927 г. и призванных в армию США, т. е. пар, оба члена которых были здоровы ко времени призыва, к возрасту 45—55 лет, по данным группы Pollin (см. Allen с соавт., 1974), 117 пар имели аффективные расстройства. Конкордантность в случаях МДП составила 20% (при монополярной депрессии 40%). Низкий уровень конкордантности в значительной мере связан с тем, что из исследования выпали все случаи с ранним проявлением депрессии или мании хотя бы у одного партнера из пары, так как призывники тщательно обследовались психиатрически и тестологически, в результате чего близнецы с хотя бы одним проявлением болезни не попадали в армию.

Данные по однояйцевым близнецам, воспитанным врозь, из которых хоть один партнер заболел аффективным психозом, пока единичны, но конкордантность и в этих случаях оказалась высокой.

Zerbin-Rüdin (1969) показала, что однояйцевые близнецы с МДП в высокой степени конкордантны не только в отношении аффективного психоза, но и в отношении его формы (у обоих МДП, оба монополярно депрессивны, оба монополярно маниакальны).

Посемейные исследования дали иной результат, показав, что в семьях биполярных пробандов имеется немало случаев монополярных заболеваний. Pegris (1966) установил, что среди 138 изученных им биполярных (МДП) больных 16% имели биполярную же семейную



отягощенность и только у 0,8% больных в семье имелся повторный случай монополярного психоза.

Angst (1966) дополнил эти данные, обнаружив среди родичей монополярных (депрессивных) больных только 3,7% семей с биполярными секундарными случаями, ■ 11,2% семей имелись монополярные секундарные случаи. Разница между результатами этих двух крупных исследований объясняется тем, что Perris относил к монополярным только больных с не менее чем тремя приступами депрессии.

Trostorff (1968) тоже пришла к выводу о принципиальном различии между биполярными психозами с наличием гипоманиакальных и маниакальных фаз возбуждения и гетерогенной группой депрессий. Во многих исследованиях наличие хотя бы одного приступа мании ■ семье существенно ухудшает прогноз не только для данного больного, но и для его родственников, страдающих депрессией.

Сравнивая семьи 105 пробандов с МДП и 102 пробандов с чистыми депрессиями, Trostorff показала четкую разницу в частоте психозов и самоубийств ■ этих двух группах психозов: резко повышенную частоту МДП, депрессий ■ самоубийств ■ семьях именно пробандов с МДП.

Аутосомно-рецессивное наследование для истинно биполярной МДП по существу маловероятно или играет второстепенную роль, так как во многих семьях наблюдается наследование ■ 2—3 поколениях. Частота кровнородственных браков между здоровыми родителями больного не превышает среднепопуляционную, что существенно, поскольку биполярные случаи относительно редки. Сцепленное с полом рецессивное наследование исключено, так как чаще болеют женщины, чем мужчины (Helgason, 1964). Изучение вопроса затруднено тем, что на протяжении многих десятилетий четкого разделения между биполярными, истинными МДП и монополярными периодическими депрессиями не проводилось; кроме того, однойцевые близнецы часто оказывались дискордантными по МДП (примерно в 30%), что свидетельствовало о далеко неполной пенетрантности МДП-генотипа. С учетом этого обстоятельства ■ того факта, что эмпирический риск заболевания для родителей, sibсов ■ детей пробандов примерно одинаков (около 10—20%), можно почти не сомневаться в преи-



мущественно доминантно-мономерном наследовании  
предрасположения к истинному МДП.

Противоречивые данные получены по вопросу локализации гена МДП в хромосоме. Подозрение, что МДП наследуется доминантно, сцеплено с полом, было высказано еще давно. Однако только Mendelewicz и Fleiss (1974) привели этому достаточные доказательства, тем более необходимые, что при сцепленности гена с полом проявление МДП у мужчин должно было бы быть гораздо более сильным, чем у женщин, поскольку у женщин, как правило, мутантному гену МДП противостоит его нормальный аллель. Впрочем, это возражение уменьшается тем, что в соответствии с теорией Лайон в половине клеток женщины активным должен был бы быть ген МДП, в половине — его аллель. Mendelewicz и Fleiss проверили гипотезу, изучая сцепление гена МДП с локусами дальтонизма и Xg. Авторы считали, что наличие случая биполярного психоза позволяет считать родственников с монополярной депрессией тоже больными МДП с неполной экспрессивностью генотипа (допущение довольно смелое в силу широкой распространенности депрессий). Авторы получили по четырем родословным четкое сцепление между МДП и локусом дейтеранопии (порядка 10%). По отношению к протанопии на 9 родословных выявилось сцепление, близкое к 10%. Что касается сцепления с Xg-группой крови, то расстояние по карте X-хромосомы на основании 23 родословных оказалось близким к 30%. Для монополярной депрессии не удалось установить какого-либо сцепления ни с X-хромосомой, ни с обоими маркерами X-хромосомы. По-видимому, локус МДП находится между локусами Xg и дальтонизма, но много ближе к последнему. Авторы, однако, справедливо оговаривают, что сцеплены с полом далеко не все случаи МДП, поскольку известно немало случаев передачи МДП от отца к сыну, что наблюдалось и в материале самого Mendelewicz, и в работах многих других исследователей; даже «чистый» биполярный МДП, несомненно, наследственно гетерогенен.

Следует, однако, признать, что отнесение семей к маниакально-психотическим на основании того, что у одного из членов семьи был хотя бы один приступ мании, вносит известный момент произвольности в разделение семей на МДП и депрессивные. В частности, при рассмотрении анамнестических данных можно расценить



как маниакальный приступ и какое-либо экзогенно обусловленное состояние аффективного возбуждения и, наоборот, к экзогенно обусловленным аффективным состояниям, выявленным анамнестически, можно отнести и приступ настоящего маниакального и гипоманиакального состояния. Отсюда ясно, что ■ некоторых случаях классификации семей могут носить произвольно-предвзятый характер.

В связи с этим следует привести данные Loganger (1975). Он исследовал всех родителей ста мужчин ■ ста женщин с МДП и не обнаружил никакого избытка передачи МДП от отца к дочерям по сравнению с передачей от отца к сыновьям, что исключает частое сцепление с X-хромосомой. Все четыре типа, возможные при аутосомно-доминантной передаче, ■ частности и от матери дочерям или сыновьям, были представлены с одинаковой частотой. Этот автор считает, что в некоторых семьях передача предрасположения к МДП действительно может происходить через X-хромосому, но такие семьи составляют меньшинство.

Подытоживание имеющихся на 1975 г. данных приводит нас к выводу о том, что в некоторой части семей МДП, по-видимому, наследуется сцепленно с полом, ■ большей же части случаев — аутосомно-доминантно. Какая-то существенная доля наследуется рецессивно или полигенно.

Судя по приведенным выше данным о близнецах, генотип по МДП несколько более пенетрантен, чем генотип шизофренический. Вопрос о провоцирующих внешних факторах остается открытым; открытым остается и вопрос о том, применимо ли в случаях МДП представление о право-левосторонней компенсации.

Rage и Mask (1971), ссылаясь на свою предыдущую работу (1962), в которой отметили внутрисемейно сходный (отрицательный либо положительный) ответ на ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) и на трициклические соединения, приводят далее данные Angst, по которым родители и дети с эндогенной депрессией дали сходный ответ на разные антидепрессанты в 20 парах и несходный ■ одной паре. Сибсы дали сходный ответ в 18 парах и несходный ■ двух, тогда как дальние родственники дали сходный ответ в 42 из 47 пар. В противоположность этому при шизоаффективных депрессиях результат оказался сходным в 7 парах, несходным в 8 па-



рах. В новой серии было обследовано 13 пар родственников первой степени и из 12 корреляций 10 оказались конкордантными. Авторы предполагают существование не менее двух типов депрессии, одного, — видимо, эндогенного, поддающегося лечению ингибиторами МАО и другого — излечимого трициклическими соединениями. Fieve (1975) сообщает, что из 72 больных МДП 67% длительно реагировали на литий положительно, 33% длительно не реагировали. Обследование семьи каждого больного показало, что реагирующие положительно часто имели вторичный случай МДП в семье, тогда как не реагирующие оказались единственными больными в семье. У пробандов с семейным отягощением МДП заболевание начиналось раньше и протекало тяжелее, чем в спорадических случаях.

Существенным вкладом в расшифровку этиологии маниакально-депрессивных психозов является исследование Small с соавт. (1975). Они изучили ЭЭГ у 60 больных с биполярным маниакально-депрессивным психозом и обнаружили у 29 из них мелкие острые пики с некоторыми другими вариантами. Это позволяет надеяться на дальнейшее расчленение сборной группы МДП, тогда как прочие выводы авторов, например наследование этих пиков по материнской линии, представляются недоказанными (см. также Fehlow, 1974).

Таким образом, близнецовые, генеалогические, фармакологические и электроэнцефалографические исследования позволят расчленить истинные МДП на ряд генетически самостоятельных форм, ■ также раскрыть причины различий в реакции на ингибиторы МАО, трициклические соединения и препараты лития.

Своеобразной фенокопией МДП является периодическая эйфория с возбуждением, сменяющаяся депрессией, при прогрессивном параличе. Возможно, что аналогичные маниакальные состояния создаются некоторыми перинатальными повреждениями мозга.

В связи с появлением вызванных резерпином депрессий были выдвинуты две рабочие гипотезы их происхождения:

1. Резерпин блокирует внутринейронное связывание катехоламинов и серотонина, которые начинают свободно циркулировать, вступая затем в реакцию с МАО митохондрий. Ингибитор МАО повышает уровень катехоламинов в мозге, тормозя их распад под действием МАО.

Депрессия  
Фрива в м  
2. Инги  
в мозге.  
Интер  
депрессий  
низмов раз  
отдельные с  
во многих р  
Наиболее  
мейное разд  
1) ингибито  
3) литию.  
Смертнос  
отчасти из-за  
вития болезн  
раздо меньше  
ношении этой  
сивно, так как  
наследуется д  
особенно у муж  
венной гетерог  
МДП ответствен  
А. М. Вейн  
жащей весьма  
связи топика г  
ствола головис  
ными расстрой  
ют явления деп  
эмоциональной  
Что касается  
кализации пора  
торые указания  
копии». Так, Л.  
своеобразны изм  
сти у больных с  
III желудочка. С  
течение несколь  
ким по клиничес  
и депрессиям. В  
были преходящи  
ности в зависимо  
явлений. Наиболе  
гипоманиакальн



Депрессия возникает из-за снижения уровня норэпинефрина в мозге, а мания — из-за повышения его.

2. Ингибиторы МАО повышают уровень серотонина в мозге.

Интерес представляет психодинамическая теория депрессий и мании. По-видимому, для выяснения механизмов развития МДП потребуется расчленение его на отдельные семейные формы путем изучения этой болезни во многих родословных и изолятах.

Наиболее существенным окажется, вероятно, семейное разделение больных МДП на восприимчивых к: 1) ингибиторам МАО, 2) трициклическим соединениям, 3) литию.

Смертность при МДП была существенно повышена отчасти из-за самоубийств, но в силу более позднего развития болезни плодовитость больных была снижена гораздо меньше, чем при шизофрении. Однако отбор в отношении этой болезни во все времена шел очень интенсивно, так как в большинстве случаев предрасположение наследуется доминантно, с неполной пенетрантностью, особенно у мужчин, и дальнейшее раскрытие наследственной гетерогенности неизбежно. Можно считать, что МДП ответствен за часть депрессий пожилых людей.

А. М. Вейн и А. Д. Соловьев (1973) в книге, содержащей весьма ценные материалы, приводят данные о связи топки поражения височной доли гипоталамуса и ствола головного мозга с нейрохимическими и эндокринными расстройствами. Поражения гипоталамуса вызывают явления депрессии, ипохондрии и грубые изменения в эмоциональной сфере.

Что касается естественно возникающих проблем локализации поражения мозга при МДП, то в здесь некоторые указания могли бы дать хорошо изученные «фенокопии». Так, Л. П. Лобова (1970) сообщает, что «весьма своеобразны изменения эмоциональной жизни и личности у больных с опухолями и коллоидными кистами III желудочка. Опухоли при медленном росте иногда в течение нескольких лет приводили к изменениям, близким по клинической картине к циклотимическим маниям и депрессиям. В дальнейшем эмоциональные нарушения были преходящими, они колебались в степени выраженности в зависимости от гидроцефально-гипертензионных явлений. Наиболее часто у этих больных наблюдались гипоманиакальные состояния с многоречивостью, повы-



шенной деятельностью...» В дальнейшем обнаруживалась склонность к переходу в подавленность с состоянием безразличия и повышенной слезливостью. Часто у больных можно было констатировать и более постоянные эмоциональные изменения в виде снижения, уплощения эмоциональных реакций. Далее автор пишет: «Свои особенности имеет и картина опухолей височной области, которая связана с гиппокамповой формацией. В первый период роста опухоли у больных возникали депрессивные состояния, которые по психопатической картине стояли ближе к меланхолии».

Раскрытие большой наследственной гетерогенности МДП, депрессий и наследование меланхолий позволяет программировать на будущее установление множества структур и процессов, ответственных за многочисленные генокопии этих болезней. Разумеется, полигенность или, точнее, полифакториальность (с участием внешних факторов) многочисленных депрессий существенно затрудняет распространение структурно-локализационного принципа.

Поскольку в методах лечения шизофрении и МДП возникли радикальные различия, ранняя дифференциальная диагностика приобретает очень большое значение. Помимо клинических данных (например, для гипоманиакального периода характерна очень малая потребность во сне), одним из важнейших методов ранней диагностики является подробный сбор семейного анамнеза с учетом не только прошлых клинических диагнозов, поставленных родственникам больного, но и подлинной картины их психических аномалий в данный момент. Длительные рецидивы с периодами полной психической сохранности или повышенной гипоманиакальной активности у больного родственника должны настораживать в отношении возможного МДП, даже если некогда была диагностирована шизофрения («периодическая»). Разумеется, надо учитывать тенденцию МДП и шизофрении наследоваться с «проскоками».

Нельзя пройти мимо социально важной особенности МДП. Установлено, что некоторые больные в гипоманиакальной фазе развивают огромную творческую активность, как, например, философ Кант или писатель Гаршин. Более того, существуют обоснованные предположения, что именно в гипоманиакальной фазе (сменявшейся затем депрессией) неутомимо работали такие лю-

ди, как Гете. Т  
которого гипом  
лось много пок  
следует учиты  
психотерапии.  
Впрочем, зд  
ласть циклотим  
и Ваг (1970).

### Генетика эндогенной депрессии

Как уже указы  
звана неполной  
сивностью разл  
часть депрессий  
причем поражае  
тельно меньшем

Как уже упом  
ду би- и монопо  
наружена многи  
ной работы Трос  
что Leonhard (19  
би- и монополяр  
явно сборные по  
маниакальную, и  
сибсов пробандо  
монополярной п  
сколько более в  
родственников п  
Perris (11,5%) п  
ными психозами  
женщин (соответ  
мужчинами (соот

Генетику инво  
депрессии, изуча  
1969) на основе  
57,5±4 года. И  
естественно, сбор  
телей и сибсов ча  
3,0%, МДП — 0,6  
2,4%.

Норкинсон (19  
на рано заболели  
Риск для родителей



ди, как Гете, Т. Рузвельт, Черчилль, по мужской линии которого гипоманиакальность с депрессиями наследовалось много поколений (Fieve, 1975). Это обстоятельство следует учитывать как при ведении больных, так и при психотерапии.

Впрочем, здесь мы уже переходим в пограничную область циклотимии, рассмотренной в обзоре Petrilowitsch ■ Baer (1970).

### Генетика эндогенных депрессий

Как уже указывалось, некоторая доля депрессий вызвана неполной (монополярно-депрессивной) экспрессивностью различных генов МДП. Однако большая часть депрессий имеет этиологию, независимую от МДП, причем поражает преимущественно женщин при значительно меньшем эмпирическом риске для родственников.

Как уже упоминалось, принципиальная разница между би- и монополярными аффективными психозами обнаружена многими авторами. Помимо уже цитированной работы Тросторфф (1968), можно упомянуть о том, что Leonhard (1968), разделив аффективные психозы на би- и монополярные, обнаружил во второй группе две явно сборные подгруппы: чисто депрессивную и чисто маниакальную, причем риск заболевания родителей и сибсов пробандов с МДП оказался близким к 10%, а в монополярной группе — близким к 5%. Получив несколько более высокие цифры эмпирического риска для родственников пробандов с МДП, Angst (около 15%) и Perris (11,5%) получили для пробандов с монополярными психозами очень высокий риск для родственников-женщин (соответственно 16,4 и 8,8%) по сравнению с мужчинами (соответственно 2,8 ■ 5,6%).

Генетику инволюционной меланхолии, т. е. поздней депрессии, изучал главным образом Stenstedt (1960, 1969) на основе 307 больных со средним возрастом  $57,5 \pm 4$  года. Инволюционная меланхолия оказалась, естественно, сборным понятием, потому что среди родителей и сибсов частота этого психоза составила 1,6 и 3,0%, МДП — 0,6 и 1,7%, эндогенной депрессии — 3,8 и 2,4%.

Hopkinson (1964) разделил 100 больных депрессией на рано заболевших (до 50 лет) и поздно заболевших. Риск для родителей, сибсов и детей составил для первой



группы 25,5, 17,2 и 23,5%, для второй группы — вдвое меньше. Это подтвердили Winokur и Clayton (1967).

Едва ли можно сомневаться в том, что любая «эндогенная» депрессия, особенно инволюционная и главным образом у женщин, в высокой степени индуцируется множеством внешних, в том числе и социальных факторов, неблагоприятными экономическими и семейными перспективами, материальной зависимостью, невозможностью перенести силы и внимание с подросших детей на внуков, словом, неисчислимыми переменными, не говоря уже о такой важной переменной, как перестройка эндокринной системы или «износ» центральной нервной системы.

Роль наследственности в развитии инволюционных психозов показал Kallmann (1953) на 96 парах близнецов с конкордантностью у ОБ 61%, а у ДБ и сибсов 6%. Однако не исключен произвольный подбор более тяжелых или более семейных случаев.

Несомненно, что по мере уточнения диагностических критериев эндогенные депрессии будут разложены на множество самостоятельных нозологических единиц.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Вейн А. М., Соловьева А. Д. Лимбико-ретикулярный комплекс и вегетативная регуляция. М., «Наука», 1973.
- Лобова Л. П. Особенности эмоциональной патологии личности при нарушении различных систем головного мозга. — В кн.: Проблемы личности. М., «Наука», 1970, с. 288—295.
- Affective illness in veteran twins. A diagnostic review. — «Am. J. Psychiat.», 1974, v. 131, N 11, p. 1234—1239. Aut.: M. G. Allen, S. Cohen, W. Pollin e. a.
- Angst J. Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. Berlin, Springer, 1966.
- Elsässer G. Die Nachkommen kranker Elternpaare. Stuttgart, Thieme, 1952.
- Etude de la psychose maniaco-depressive chez les enfants et les adolescents. — «Rev. Neuropsychiat. infant.», 1973, v. 21, N 9, p. 551—557. Aut.: C. Christozow, M. Galabova, N. Dachinova e. a.
- Familial association with EEG variants in manic-depressive disease. — «Arch. gen. Psychiat.», 1975, v. 32, N 1, p. 43—48. Aut.: J. G. Small, I. F. Small, K. Milstein e. a.
- Fehlow P. EEG-befunde bei Psychosen mit besonderer Berücksichtigung des depressiven Syndroms. — «Psychiat. Neurol. med. Psychol.», 1974, v. 26, N 7, p. 409—415.
- Fieve R. R. Moodswing. The third revolution in psychiatry. N. Y., Morrow, 1975.



- Da Fonseca A. F.* Affective equivalents.—«Brit. J. Psychiat.», 1963, v. 109, N 461, p. 464—469.
- Harvald B., Hauge M.* Hereditary factors elucidated by twin studies.—The Epidemiology of common disease. Washington, 1965, p. 61—76.
- Helgason T.* Epidemiology of mental disorders in Iceland.—«Acta psychiat. scand.», 1964, Suppl. 173, 1—258.
- Hendrie H., Klinge V.* Genetics of manic-depressive disease. Iceland revisited.—«Brit. J. Psychiat.», 1975, v. 125, October, p. 429—431.
- Hopkinson G. A.* Genetic study of affective illness in patients over 50.—«Brit. J. Psychiat.», 1965, v. 110, N 465, p. 244—253.
- Kallmann F.* Heredity in health and mental disorder. N. Y., Norton, 1953.
- Leonhard K.* Aufteilung der endogenen Psychosen. Berlin, Volk. u. Gesundheit, 1968.
- Lesse S.* (ed.) Masked depression. N. Y., Aronson, 1974.
- Loranger A. W.* X-linkage and manic-depressive illness.—«Brit. J. Psychiat.», 1975, November, p. 482—488.
- Mendelewicz J.* Le concept d'heterogeniete dans la psychose maniaco-depressive: implications genetique et therapeutiques.—«Inform. Psychiat.», 1974a, v. 50, N 9, p. 411—416.
- Mendelewicz J.* A genetic contribution towards an understanding of affective equivalents. Masked Depression. N. Y., Aronson, 1974b, p. 41—52.
- Mendelewicz J., Fleiss J. L.* Linkage studies with X-chromosome markers in bipolar (manic-depressive) and unipolar (depressive) illness.—«Biol. Psychiat.», 1974, v. 9, N 4, p. 260—294.
- Pare C. M. B., Mack J. W.* Differentiation of two genetically specific types of depression by the response to antidepressants.—«Lancet», 1962, N 7270, p. 1340—1343.
- Pare C. M. B., Mack J. W.* Differentiation of two genetically specific type to antidepressant drugs.—«J. med. Genetics», 1971, v. 8, N 3, p. 306—309.
- Perris C.* (ed.) A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses.—«Acta psychiat. scand.», 1966, N 42, suppl., 194, 1—189.
- Perris C.* Frequency and hereditary aspects of depression.—«Spectrum Publications», 1976, 75—107.
- Petrlowitsch N., Baer R.* Zyklithimie (1964—1969).—«Fortschr. Neurol. Psychiat.», 1970, Bd 38, N 12, S. 601—692.
- Pitts F. N., Winokur F.* Affective disorders. VII. Alcoholism and affective disorder.—«J. Psychiat. Res.», 1966, v. 4, N. 1, p. 37—50.
- Slater E., Cowie V.* The Genetics of mental disorder. Oxford Univ. Press, 1971, p. 1—413.
- Stenstedt A.* Genetics of neurotic depression.—«Acta psychiat. scand.», 1966, v. 42, N 4, p. 392—409.
- Stenstedt A.* Drei genetische Untersuchungen von psychischen Depressionen. Das depressive Syndrom. Berlin, 1969, S. 29—36.
- Strömberg E.* Contributions to psychiatric epidemiology and genetics.—«Acta Jutlandica», 1968, v. 40, N 4, p. 1—86.



- Trostorff S.* Über die hereditäre Belastung bei den bipolaren und monophasischen Psychosen.— «Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir., Psychiat.», 1968, Bd 102, N 1, S. 235—243.
- Winokur G., Clayton P.* Family history studies. I. Two types of affective disorders separated according to genetic and clinical factors.— «Recent Advances in Biol. Psychiatry», 1967, v. 9, p. 35—50.
- Zerbin-Rüdin E.* Zur Genetik des depressiven Syndroms. Berlin, 1969, S. 37—62.

## ГЛАВА IX.

### ГЕНЕТИКА ЭПИЛЕПСИИ

#### Общие замечания

В этой главе будут рассмотрены все те судорожные заболевания, которые не являются вторичным и относительно второстепенным следствием какого-либо серьезного заболевания с четкой нозологией, как например, миоклонус-эпилепсии с их не менее чем шестью нозологическими единицами (Unverricht, Lundborg, Hartung и др.) или амавротические идиотии с не менее чем двенадцатью нозологическими подразделениями (Diebold e. a., 1968; Diebold, 1972). Наряду с генетикой обычной эпилепсии нами будут разобраны механизмы ее развития и проблема эпилептоидности.

Под понятиями «эпилепсия», «судорожная готовность», «эпилептоидность» и т. д. разные авторы понимали нередко весьма отличающиеся между собой болезни и процессы. Анализ чрезвычайно осложнялся тем, что при анамнестических и даже катамнестических исследованиях у большинства больных легко обнаруживалась какая-либо экзогенная вредность ■ стадии эмбриона, плода, младенца, ребенка, подростка, которую можно было принять за истинную или вероятную причину судорожного заболевания.

Необходимо чрезвычайно критическое отношение к литературным данным, полученным на особо отягощенных наследственно семьях и некритически распространенным на «генуинную» эпилепсию ■ целом.

Весьма затруднило изучение эпилепсии некритическое или эклектическое включение в патологию «эпилептического круга» очень большого числа болезней, не имеющих к эпилепсии прямого отношения, но, по некоторым данным, много чаще, чем ■ контрольной популяции,



встречающихся у эпилептиков и их родственников. По-переменно к ним причислялись алкоголизм, леворукость, мигрень, энурез, обмороки, которые встречаются у значительной доли населения и, конечно, во множестве семей. Больной-хроник и его родственники гораздо лучше знают, помнят или вспоминают свои «смежные» болезни, чем члены контрольной популяции. Эти болезни могут иметь самые различные причинные связи с эпилепсией. Например, эпилептик-хроник и члены его неблагополучной семьи, вероятно, чаще становятся алкоголиками, чем «контроль». Энурез может чаще регистрироваться ■ находящихся под постоянным врачебным наблюдением семьях больных, являясь ■ некоторых случаях следствием незарегистрированного ночного припадка. Мигрень, независимо наследуясь, усиливая спазм сосудов и аноксию участков мозга, может выступить в качестве гена-усилителя эпилепсии. Левшество может сопровождаться нарушением гомеостаза мозга и несколько усиливать эпилептическое предрасположение. Если аномалии наблюдались не у самих больных, а у их родственников, это истолковывали как признак гетерозиготного носительства. В итоге среди родственников больного стали обнаруживать множество лиц с заболеваниями «эпилептоидного круга», тогда как при столь расширительном понимании любая из перечисленных аномалий непременно встретится при тщательном обследовании у доброй половины любых здоровых семей.

Слабоумие часто сопровождается эпилептическими припадками. Но глубокие нарушения функций мозга могут вызвать эпилепсию вторично.

Социальное снижение пробандов с эпилепсией, ■ особенности тяжелой, создает ■ особый брачный подбор по признакам сниженного интеллекта, образовательного и профессионального уровня, алкоголизма, физической неполноценности, неуравновешенности, что дополнительно включает ряд особенностей в характеристику родословных с высокой пенетрантностью эпилепсии. Отрицательную роль сыграло некритическое переписывание из статьи в статью, из книги в книгу самых различных трактовок судорожных предрасположений. Поэтому особое значение имеет генетический анализ, в частности близнецовый, и в дальнейшем мы будем избирательно опираться на методически наиболее надежные исследования (Alström, 1950; Koch, 1967; Comparative, 1967).



## Результаты изучения близнецов

Одним из надежнейших методов определения соотносительной роли наследственности и среды является установление частоты конкордантности однояйцевых партнеров по сравнению с частотой конкордантности двуяйцевых партнеров. Однако часть опубликованных по эпилепсии материалов неполноценна, так как избирательно попадали в поле зрения исследователей и описывались как ■ казуистических, так и в специальных работах преимущественно конкордантные пары близнецов. Критерием правильности подбора материала является соотношение числа пар ОБ и ДБ, близкое к 1:2. Ниже приводится сводная таблица по близнецам (табл. 26).

Таблица 26

Сводные данные по основным близнецовым исследованиям эпилепсии (по Врасони, 1962, с добавлением)

Первый автор	(ОБ)			(ДБ)			Общее число пар
	число пар	конкордантные		число пар	конкордант- ные		
		абс. число	%		абс. число	%	
Sanders, 1933	23	16	70	19	3	16	42
Rosanoff e. a., 1934	23	14	60,8	84	20	23,8	107
Conrad, 1935—1938	30	20	66,7	127	4	3,1	157
Inouye, 1961	26	14	54	14	1	7,0	40
Lennox, 1960	95	59	62,1	130	19	14,6	225
Marshall e. a., 1962	59	23	37,2	114	4	3,6	173
Harvald, Hauge, 1965	27	10	37,0	100	10	10,0	127
Бадалян Л. О. ■ др., 1970	15	9	60	20	1	5,0	35
Итого...	298	165	55,4	608	62	10,2	906

Как видно из табл. 26, материал в исследованиях Розанова с сотр., Conrad, Harvald ■ Hauge, Marshall с сотр. (подробнее см. Koch, 1967) был в известной мере безотборен. Необходимо подчеркнуть, что Rosanoff и Conrad имели дело преимущественно с длительно госпи-



тализированными больными, т. е. отобранными по признаку особой тяжести заболевания, тогда как Marshall с сотр., Harvald и Hauge отражают гораздо полнее совокупность судорожных заболеваний, включая ■ амбулаторные случаи.

Необходимо отметить, что данные, приведенные в табл. 26, отражают скорее освещение вопроса ■ литературе, чем истинное положение вещей ■ этиологии эпилепсии.

Действительно, некоторые исследователи имели дело почти только с конкордантными парами ОБ и ДБ, среди которых явно преобладали ОБ, как у Sanders (23 ОБ и 19 ДБ) и даже ■ большом исследовании Lennox (95 парам ОБ с высокой конкордантностью — 62,1% противостоят всего 130 пар ДБ, конкордантных в 14,6% случаев). Следовательно, Lennox пропустил почти полтора преимуществом дискордантных ДБ и, вероятно, значительное число дискордантных же ОБ.

В исследованиях Rosanoff с соавт. (1934), Conrad (1935), Harvald ■ Hauge (1965) следует отметить одно общее, вероятно не случайное, явление: большой избыток двуяйцевых близнецов по сравнению с однояйцевыми (84 : 23; 127 : 30; 100 : 27 соответственно), что намного превышает ожидаемое среднее при безотборной регистрации (примерно 2 : 1). Этот избыток двуяйцевых близнецов, по-видимому, является следствием разнообразия генотипов, вызывающих предрасположение ■ судорогам; однояйцевые близнецы в значительно меньшей мере охватывают это разнообразие, чем двуяйцевые. Усложняет оценку ■ то обстоятельство, что близнецовые беременности, в особенности при ОБ, чаще сопровождаются расстройствами плацентарного кровообращения, создают дополнительный риск травмы черепа в ходе родов, выражающийся, ■ частности, ■ в повышенной частоте олигофрении у близнецов по сравнению с популяцией.

По итоговому материалу, приводимому в табл. 26, второй близнец заболевает гораздо чаще ■ случае однояйцевости пары, чем в случае ее двуяйцевости, округленно 55 против 10%. Эта четко повышенная конкордантность ОБ по сравнению с ДБ прослеживается во всех исследованиях, в том числе наиболее обширных и тщательных.

Однако, как это ясно из сопоставления приведенных ■ табл. 26 чисел, двуяйцевых пар во многих исследова-



ниях не вдвое больше, как было бы в случае охвата решительно всех пар близнецов, в которых имелся хоть один близнец с эпилепсией, а несколько меньше в одних исследованиях и много меньше в других. Поэтому нет сомнений в том, что пары близнецов отобраны по признаку повышенной конкордантности. Невключение дискордантных однояйцевых пар обязательно приводит к преувеличению роли наследственности, ■ поэтому таблица имеет только ориентирующее значение. Вероятно, из-за нехватки большого числа дискордантных пар ДБ и дискордантных пар ОБ подсчет наследуемости ( $h^2$ ) эпилепсии, т. е. вычисление доли изменчивости по признаку «есть судороги — нет судорог» по любым формулам (Lenz, Holzinger и др.), дал бы заведомо завышенные величины. Заметим, впрочем, что в крупной близнецовой серии у Lennox (1960), охватившей 225 пар близнецов, из 95 пар ОБ было 59 конкордантных пар, что составляет 62,1%, а среди 130 пар ДБ конкордантность составила всего 14,6% (19 пар). Если из всего материала, приведенного у Lennox, убрать симптоматические случаи эпилепсии, степень конкордантности в оставшихся парах (58 ОБ и 41 ДБ) повышается у ОБ до 84,5% (49 пар) и до 24,4% у ДБ (10 пар).

Но среди симптоматических случаев (по Lennox) оказывается 37 пар ОБ, в том числе 10 конкордантных, и 62 пары ДБ, ■ том числе 9 конкордантных. Очевидно, что к симптоматическим автор отнес на основании наличия какой-либо экзогенной очень большое число больных, либо наследственно отягощенных по эпилепсии, либо в отдельных случаях очень восприимчивых к внешним факторам, провоцирующим эпилепсию.

Значительно надежнее данные Rosanoff с соавт. (1934) и Congrad (1935) с правильной пропорцией ОБ и ДБ. Важно, что они также свидетельствуют о высокой роли наследственности. Однако в обоих этих исследованиях пользовались преимущественно госпитализированными больными, т. е. с тяжелыми случаями болезни, поэтому приведенные цифры даже с поправками характеризуют в первую очередь тяжелые формы эпилепсии с частыми приступами.

Особый интерес представляют материалы Congrad (1937). Он изучал больных, у которых клинически диагностировалась генуинная эпилепсия. В этих случаях цифры конкордантности у ОБ повышаются до 96,5%, а



у ДБ снижаются до 4,3%. Следовательно, при тяжелой эпилепсии, возникшей без существенных признаков воздействия экзогенных факторов, конкордантность чрезвычайно высока у однояйцевых близнецов ■ чрезвычайно низка у двуяйцевых. Столь высокая конкордантность при генуинной эпилепсии возможна лишь при чрезвычайно высокой пенетрантности генуинно-эпилептического генотипа. В то же время среди ДБ конкордантно только 4,3%, что говорит о полигенной обусловленности тяжелой генуинной эпилепсии: при мономерно-доминантном наследовании генуинной эпилепсии половина двуяйцевых партнеров больных пробандов обладала бы этим же геном ■ при столь высокой пенетрантности, какую проявили ОБ, более 40% двуяйцевых партнеров исходных больных тоже страдали бы эпилепсией. Если бы генуинная эпилепсия вызывалась мономерно-рецессивным фактором, то он был бы ■ гомозиготным состоянием у 25% двуяйцевых партнеров исходных пробандов и около 20% их страдало бы эпилепсией. Если же ею болеет менее 5% партнеров ДБ, то это возможно лишь при димерной или полимерной детерминации.

По данным Conrad (1937), 6—8% детей от родителей с генуинной эпилепсией страдает этой же болезнью, что при высокой пенетрантности и димерно-полимерной обусловленности, несомненно, указывает на существенную роль доминантных генов. Это много позднее подтвердилось электроэнцефалографическими исследованиями (см. ниже).

При разделении однояйцевых близнецов на три группы Conrad тоже получил любопытные данные. Первую группу составили абсолютно конкордантные ядерные случаи с почти полностью сходным началом и последующим клиническим течением болезни, с генерализованными припадками. В этой группе многие больные имели признаки эпилептоидной характерологии, а предшествующие заболеванию экзогенные вредности были слабо выражены. Во второй группе судорожные припадки наблюдались у обоих партнеров, но они начались в разном возрасте и имели разную частоту, тип течения и исход; выявилась, как полагает Conrad, роль ряда predisposing особенностей (инфантилизм, ожирение, крипторхизм, аденоиды и т. д.), что теперь представляется сомнительным, как ■ другие его выводы (в частности, тяжелый прогноз в отношении потомства). Тре-



тью группу составили дискордантные по эпилепсии пары ОБ. Все случаи эпилепсии у них оказались чисто экзогенными — посттравматическими, постэнцефалическими. Случаи эпилептического изменения личности в третьей группе отсутствовали.

Объединение цифр из данных Rosanoff и Conrad показывает, что среди 53 пар ОБ оба близнеца болеют эпилепсией в 34 парах (64%), а среди 211 пар ДБ — 24 (11%).

Marshall с соавт. (1962), изучая роль наследственности в широко распространенных болезнях, проследили ретроспективно болезни у 2537 пар близнецов и на 59 парах ОБ и 114 парах ДБ установили, что конкордантность по эпилепсии у ОБ составляет 37,2%, а у ДБ однополых — 1,8%.

Для оценки наследственности эпилепсии в целом, включая и амбулаторные формы, особое значение имеют данные Harvald и Nauge (1965). Эти исследователи исходили из списка всех близнецов Дании, родившихся за 1870—1910 гг., — 37 914 пар. После исключения пар, в которых один или оба близнеца умерли до 5 лет, а также пар с одним или обоими эмигрировавшими партнерами, осталось около 15 000 пар. Удалось получить сведения (история болезни) о 6893 парах, в том числе о 127 парах, в которых один или оба партнера болели эпилепсией. На этом адекватном, безотборном, информативном материале конкордантность по эпилепсии обнаружилась у 10 из 27 пар ОБ (37%), у 5 из 43 пар ДБ (14,3%) однополых и у 4 из 57 пар ДБ разнополых (7%), т. е. у 10 пар ДБ разно- и однополых.

Мнение о преимущественно экзогенной этиологии эпилепсии, широко распространенное среди невропатологов и нейрохирургов, базируется на большом числе разных экзогенных вредностей, обнаруживавшихся в анамнезе больных эпилепсией. Частоту вредностей надо сравнить с распространенностью аналогичных вредностей среди популяции. Высказывались мнения, что  $\frac{3}{4}$  всех случаев височной эпилепсии являются следствием пренатальной и постнатальной травмы, но выяснилось, что наложение щипцов чрезвычайно редко приводит к судорогам и очень редко встречается в анамнезе больных эпилепсией. Около  $\frac{2}{3}$  беременностей ■ родов проходит с патологиями и различными осложнениями, однако они не повышают судорожную готовность, причем эпилепсия в населении со-

ставляет ах...  
генных факто...  
лепсии. необ...  
причины забо...

### Эпилептики сре...

Conrad (1937) ...  
ших по меньше...  
разделив свой м...  
симптоматическ...  
шли неопределе...  
Среди детей пер...  
ков-пробандов з...  
частотой 6% (в I...  
ции), в промежу...  
с частотой 1,6%.  
Pohlisch (195...  
экзогенной эпилеп...  
вую группу из 50...  
которых генерализ...  
лись после очень...  
Во вторую груп...  
ны случаи заболе...  
данных о каких-ли...  
или судорогах гру...  
были исключены и...  
слабоумием. Обяз...  
семье не менее дву...  
кого наследственно...  
Оказалось, что...  
лепсии не превыша...  
во второй группе с...  
стота эпилепсии в...  
8%, во II степени...  
ры можно истолков...  
наследования пред...  
мерно-доминантног...  
трантности. Возм...  
доминантного насл...  
рени ЭЭГ в пора...  
Hoff (1950) соп...  
известной отягощен...  
группу, с 1300 эпи...



ставляет около 0,5%. Если при шизофрении поиски экзогенных факторов считались бессмысленными, то при эпилепсии, наоборот, требовалось отыскание экзогенной причины заболевания.

### **Эпилептики среди родственников пробанда**

Conrad (1937) изучил 550 пробандов-эпилептиков, имевших по меньшей мере одного ребенка старше 20 лет, разделив свой материал на три группы: идиопатическую, симптоматическую и промежуточную. В последнюю вошли неопределенные травмы, инфекции, алкоголизм. Среди детей первой, идиопатической, группы эпилептиков-пробандов заболевания эпилепсией встречаются с частотой 6% (в 15 раз выше, чем в контрольной популяции), в промежуточной — 2,7%, в симптоматической — с частотой 1,6%.

Pohlisch (1950) противопоставил случаи заведомо экзогенной эпилепсии достоверно наследственным. В первую группу из 50 человек вошли только те пробанды, у которых генерализованные судорожные припадки развились после очень тяжелых ранений мозга.

Во вторую группу, тоже из 50 человек, были отобраны случаи заболевания с отсутствием анамнестических данных о каких-либо церебральных экзогенных в детстве или судорогах грудного и раннего детского возраста, были исключены и случаи эпилепсии с сопутствующим слабоумием. Обязательным условием было наличие в семье не менее двух больных сибсов, т. е. наличие четкого наследственного предрасположения.

Оказалось, что в семьях первой группы случаи эпилепсии не превышали ее средней частоты в популяции, во второй группе семей (достоверно наследственной) частота эпилепсии в I степени родства составляла от 4 до 8%, во II степени — 1,2%, в III степени — 0,6%. Эти цифры можно истолковывать и как результат полигенного наследования предрасположения, и как результат мономерно-доминантного наследования с очень низкой пенетрантностью. Возможность или вероятность мономерно-доминантного наследования будет видна при рассмотрении ЭЭГ в пораженных семьях.

Hoff (1950) сопоставил 1300 эпилептиков с заранее известной отягощенностью в семье, составивших первую группу, с 1300 эпилептиками, у которых повторных слу-



чаев в семье не было. В первой группе, с семейной отягощенностью, болезнь начиналась чаще в первые 4 года, во второй группе — в 13—15 лет, нередко и после 24 лет. Больше половины больных с эпилептической семейной отягощенностью обнаруживали черты интеллектуального снижения, а еще 18% — изменения личности без ослабления интеллектуальных функций. Соответствующие цифры для больных без семейной отягощенности составили 4 и 1%, т. е. в 14 и 18 раз меньше.

Итоговые данные различных исследователей (Congrad, Lennox, Harvald и др.) по эмпирическому риску довольно резко колеблются в зависимости от подбора исходных пробандов по тяжести и этиологии заболевания. По данным наиболее многочисленных исследований, риск составляет при отсутствии экзогенной у пробанда для детей 3—6%, а для sibсов и родителей 3—4%; при симптоматической эпилепсии, почти достоверно экзогенной, риск для детей, sibсов и родителей составляет 1—2%; для группы с неясной этиологией (куда относили немало наследственных случаев и отчасти симптоматических) риск более высок. Но все же во всех группах риск в несколько раз (в 2—8 раз) превышает среднепопуляционный.

Нужно отметить, что, несмотря на разнородность исходного материала по возрасту и исходному контингенту больных, имеет место неравномерность распределения страдающих эпилепсией родственников по семьям. Обнаруживается отчетливая концентрация больных в отдельных семьях.

Повышенную частоту эпилепсии среди больных симптоматической эпилепсией обычно объясняют тем, что эта форма возникает преимущественно у лиц, наследственно предрасположенных к судорожной реакции. Но к «симптоматической» или экзогенной группе относили нередко такие случаи, когда действительную роль играл не отысканный внешний фактор, а наследственный.

Попытки разделения эпилепсии на генетически разные формы по клиническим проявлениям припадка и по данным электроэнцефалографии пока успехом не увенчались, если не считать выделения височной эпилепсии. Так, например, изучение генетики центрэнцефалической эпилепсии затруднено тем, что аномалии ЭЭГ этого типа исчезают уже с 16-летнего возраста.

Л. С. Свердлов (1969) установил, что среди 1072 детей и подростков, больных эпилепсией, у 3,3% один из обоих

родителей  
чение форм  
ков показат  
свободно со  
венника. В  
ет о недоста  
тодов диффе  
форм судоро  
жно присоеди  
Изучая семьи  
следственная  
нерализованн

#### Аномалии ЭЭГ пробандов-эпи

Чрезвычайно в  
ностей ЭЭГ в н  
еще ранними и  
резку ЭЭГ перв  
ти из 30 отрезк  
партнера.

Изучению ЭЭГ  
щих эпилепсией,  
новимся только  
Lennox (196  
94 больных эпил  
типа. Из этого ч  
отнесены автора  
том основании, ч  
соновскому типу  
довые травмы, д  
предшествующие  
или опухоль. У 10  
изучены ЭЭГ у 14  
сия среди родствен  
а отчетливые ано  
подобные же ано  
10 из 100 человек  
во часто наблюда  
симптоматической  
пробандов с генуи  
Из материалов  
больных заболе



родителей был болен эпилепсией, а более детальное изучение форм эпилепсии у 113 пробандов и их родственников показало, что любая из 9 форм эпилепсии пробанда свободно сочетается с любой формой эпилепсии у родственника. Впрочем, это наблюдение скорее свидетельствует о недостаточности клинико-энцефалографических методов дифференциации форм эпилепсии, чем о единстве форм судорожной готовности. К этим наблюдениям можно присоединить ■ данные Р. А. Харитонов (1969). Изучая семьи 2146 больных детей, он обнаружил, что наследственная отягощенность столь же часта у детей с генерализованными, как и с фокальными судорогами.

### **Аномалии ЭЭГ у родичей пробандов-эпилептиков**

Чрезвычайно высокая наследственность основных особенностей ЭЭГ в норме была отчетливо продемонстрирована еще ранними исследованиями Vogel (1970). Так, по отрезку ЭЭГ первого близнеца оказалось возможным найти из 30 отрезков ЭЭГ именно ЭЭГ его однояйцевого партнера.

Изучению ЭЭГ у родственников пробандов, страдающих эпилепсией, посвящено множество работ, но мы остановимся только на важнейших.

Leppox (1960) ■ качестве пробандов использовал 94 больных эпилепсией преимущественно амбулаторного типа. Из этого числа 15 случаев заболевания (17%) были отнесены авторами к симптоматической эпилепсии на том основании, что первые припадки протекали по джексоновскому типу или ■ анамнезе имелись указания на родовые травмы, другие мозговые повреждения, ■ также предшествующие возникновению припадков инфекции или опухоль. У 10 больных интеллект был снижен. Были изучены ЭЭГ у 143 родителей, 36 сибсов, 4 детей. Эпилепсия среди родственников была выявлена ■ 4 случаях, а отчетливые аномалии ЭЭГ были обнаружены у 60%; подобные же аномалии ЭЭГ обнаружены были только у 10 из 100 человек контроля. Дизритмии на ЭЭГ одинаково часто наблюдались среди родственников пробандов с симптоматической эпилепсией и среди родственников пробандов с генуинной эпилепсией.

Из материалов Врасони (1962), где большая часть больных заболела эпилепсией в возрасте до 2 лет, тоже



видна высокая наследуемость дизритмий, причем моно-мерно-доминантная:

	Конкордантность	
	ОБ	ДБ
По клиническому проявлению и по дизритмии	16 из 20 пар (80%)	11 из 31 пары (35,5%)
Только по клинике	13 из 20 пар (60,5%)	4 из 31 пары (13%)

У трети семей близнецов, по Врасони, обнаружены родственники с эпилептическими припадками. Среди родственников больных частота болезни составляла 2—4,7%, а среди населения — 0,5%.

В исследованиях Harvald сопоставлялись тип аномалий ЭЭГ пробандов с типом аномалий у 547 родственников I степени родства (табл. 27).

Таблица 27

Частота аномалий ЭЭГ (в %) при I степени родства с больным (по Harvald, 1954)

ЭЭГ пробанда	Аномалии			
	выраженные	всех видов	выраженные	всех видов
	у мужчин		у женщин	
Выраженные отклонения нефокального типа	10,0	32,4	18,4	55,8
Нормальная картина или слабые отклонения	4,3	33,3	3,7	44,4
Фокальный характер изменений	0,0	7,5	4,6	20,1
Контроль — здоровые мужчины около 20 лет	3,3	17,3	—	—

Наличие аномалий  
предрасположение  
Среди родственников  
встречаются значи-  
маний ЭЭГ среди  
судорожной предр-  
Оказались нас-  
лептические измен-  
Braun и Wisner (1964)  
кальной эпилепсии  
мией обнаружили не-  
имевшего сходную  
контрольной группы  
маний ЭЭГ у члене-  
ной эпилепсией, со-  
(Tsuboi, Christian,  
у родственников об-  
с соавт. (1972), об-  
65 больных с детски-  
ружили в 10,8% сем-  
тив 2,4% в контроле  
такого признака, как  
родственных различий м-  
рольных семей. Doos-  
медленный ритм с ч-  
хронный и выявляем-  
лярно имеет место пр-  
раста, к которым авто-  
нический petite mal, а  
grande mal. Особенно  
2—7-летнем возрасте  
Чрезвычайно важно,  
стер больных с тета-р-  
оказалось, что ритм  
в возрасте 2—7 лет в  
54% против 11,0 и 11,3  
ритм можно считать б-  
тического фактора б-  
при ранней детск. по-  
Следовательно, в  
судорожных заболева-  
жайших родственнико-  
той выявляются аном-  
мерно-доминантному



Наличие аномалий ЭЭГ всех видов отражает семейное предрасположение к эпилепсии.

Среди родственников женского пола аномалии ЭЭГ встречаются значительно чаще. Повышенная частота аномалий ЭЭГ среди женщин не отражает бóльшую степень судорожной предрасположенности.

Оказались наследственными не только вообще эпилептические изменения ЭЭГ, но и строго специфические. Вгау и Wiser (1964), обследовали семьи пробандов с фокальной эпилепсией височной локализации и 30% семей обнаружили не менее одного близкого родственника, имевшего сходную аномалию ЭЭГ, против 5% семей контрольной группы. Существенно повышена частота аномалий ЭЭГ у членов семей пробандов с генерализованной эпилепсией, со спорадическими малыми припадками (Tsuboi, Christian, 1973), но специфика изменений ЭЭГ у родственников обнаруживается не всегда. Так, Degen с соавт. (1972), обследовав 66 sibсов и 128 родителей, 65 больных с детскими судорогами типа «салам», обнаружили в 10,8% семей повторные случаи эпилепсии против 2,4% в контроле, тогда как параллельное изучение такого признака, как волны тета и дельта, не дало существенных различий между семьями пробандов и контрольных семей. Doose и Gerken (1973) установили, что медленный ритм с частотой 4—7 с, билатерально-синхронный и выявляемый в теменных отделах, почти регулярно имеет место при эпилепсиях раннего детского возраста, к которым авторы отнесли астатический и миоклонический *petite mal*, абсансы, фебрильные судороги типа *grande mal*. Особенно часто этот ритм обнаруживается в 2—7-летнем возрасте, преобладая в диапазоне 2—4 лет. Чрезвычайно важно, что при обследовании братьев и сестер больных с тета-ритмом и детей контрольной группы оказалось, что ритм 4—7 в секунду обнаружен у sibсов в возрасте 2—7 лет в 35%, а в возрасте 2—4 лет уже в 54% против 11,0 и 11,7% в контроле. Таким образом, этот ритм можно считать биоэлектрическим выражением генетического фактора повышенной судорожной готовности при раннедетских эпилепсиях.

Следовательно, в подавляющем большинстве случаев судорожных заболеваний неэкзогенной этиологии у ближайших родственников больного со значительной частотой выявляются аномалии ЭЭГ, соответствующие мономерно-доминантному наследованию.



Уже с 30-х годов многие десятки исследователей регулярно отмечали аномалии ЭЭГ у 50—60% родителей и сибсов больного любыми формами эпилепсии неэкзогенной этиологии. Lennox (1960), J. Metrakos, K. Metrakos (1961), Gastaut (1969), Slater, Cowie (1971), которые располагали очень большим материалом, рассматривали это как доказательство мономерно-доминантного наследования аномалий ЭЭГ — важного фактора, указывающего на предрасположение к эпилепсии. С тем, что аномалии ЭЭГ свидетельствуют о гетерозиготности по эпилепсии, можно согласиться только при условии признания доминантности эпилептического предрасположения. Дело в том, что аномалии ЭЭГ у одного из родителей больного и у его сибсов очень часты, тогда как аномалии ЭЭГ и у отца, и у матери больного относительно редки.

Что эти аномалии ЭЭГ в гораздо большей мере наследственно детерминированы, чем самая эпилепсия, видно было из того, что пары ОБ с эпилептическим партнером проявляют гораздо более высокую конкордантность по характерным для этой болезни аномалиям ЭЭГ (порядка 70%), чем по наличию или отсутствию эпилепсии, в особенности при раннем начале болезни.

Доказательством роли аутосомно-доминантных мономерных наследственных факторов в развитии эпилепсии является наличие повторяющегося трижды ■ секунду комплекса пик-волна. Эти мономерно-доминантные гены высокопенетрантны по признаку аномалий ЭЭГ и низкопенетрантны по признаку судорожных эпизодов. Такие аномалии ЭЭГ особенно постоянны у половины передатчиков, если у пробанда эпилепсия началась ■ детско-подростковом возрасте. Возможно, что необнаружение аномалий ЭЭГ у сибсов и родителей поздно заболевших пробандов вызвано зрелым возрастом сибсов и пожилым возрастом родителей.

### **Феногенетика судорожной готовности**

Для всех судорожных заболеваний, эндогенных или являющихся реакцией на патогенный внешний стимул, характерна трехмерность решающих параметров: 1) генотип при судорожной готовности (как мы увидим, чрезвычайно гетерогенный), 2) стадия индивидуального развития во время патологического воздействия и 3) интенсивность (а также качество) патологического раздражи-



теля. Все это вместе взятое определяет высокую меру генетической детерминированности при реализации судорожной готовности, ■ также интенсивность и частоту припадков. При таком обилии переменных, очевидно, значительное место ■ изучении проблемы должны были занять опыты по генетике, ■ частности биохимической. Удалось установить, что ■ судорожной готовности решающую роль играют не самые процессы возбуждения, а их взаимодействие с тормозными системами.

Тем важнее оказались исследования на линейных животных. Кигокава с соавт. (1966), изучая линию мышей, несущую доминантный ген Ер, предрасполагающий к судорогам при встряхивании животных, установили, что в гомогенатах их мозга содержание ацетилхолина (АХ) ■ гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) повышено в полтора раза по сравнению с контрольной линией мышей; такое предрасположение к судорогам, по-видимому, связано с усиленным синтезом АХ и ГАМК во всех возрастах вплоть до зрелости, когда из-за нарушения равновесия между АХ и ГАМК появляется специфическая судорожная готовность. Действительно, длительное отравление собак барбитуратами, повышающее уровень АХ и понижающее уровень ГАМК, после снятия этого транквилизатора вызывало развитие длительных, нередко летальных судорог. Таким образом, в нарушении равновесия АХ — ГАМК можно видеть один из факторов повышенной судорожной готовности.

Frings ■ Frings (1953) вывели путем отбора разные линии мышей-альбиносов с аудиогенными судорогами. Почти все мыши одной линии ■ возрасте 15—50 дней давали на раздражитель клонико-тонические судороги, мыши другой линии были устойчивы во всех возрастах, мыши еще одной линии давали аудиогенные судороги только в возрасте 17—27 дней.

Многообразие факторов, определяющих судорожную готовность, раскрылось также ■ результате 15-летних фармакогенетических или фенотипических исследований Ginsburg с соавт. (1969). В возрасте 17—18 дней у мыши, генетически устойчивой к аудиогенным судорогам, можно резким звуком воспрепятствовать синтезу глутаминодекарбоксилазы (ГДК), под воздействием которой образуется противосудорожная ГАМК. В результате, вопреки генотипу, мышь в возрасте 28 дней дает аудиогенные судороги. Однако введение этой же мыши, с искусст-



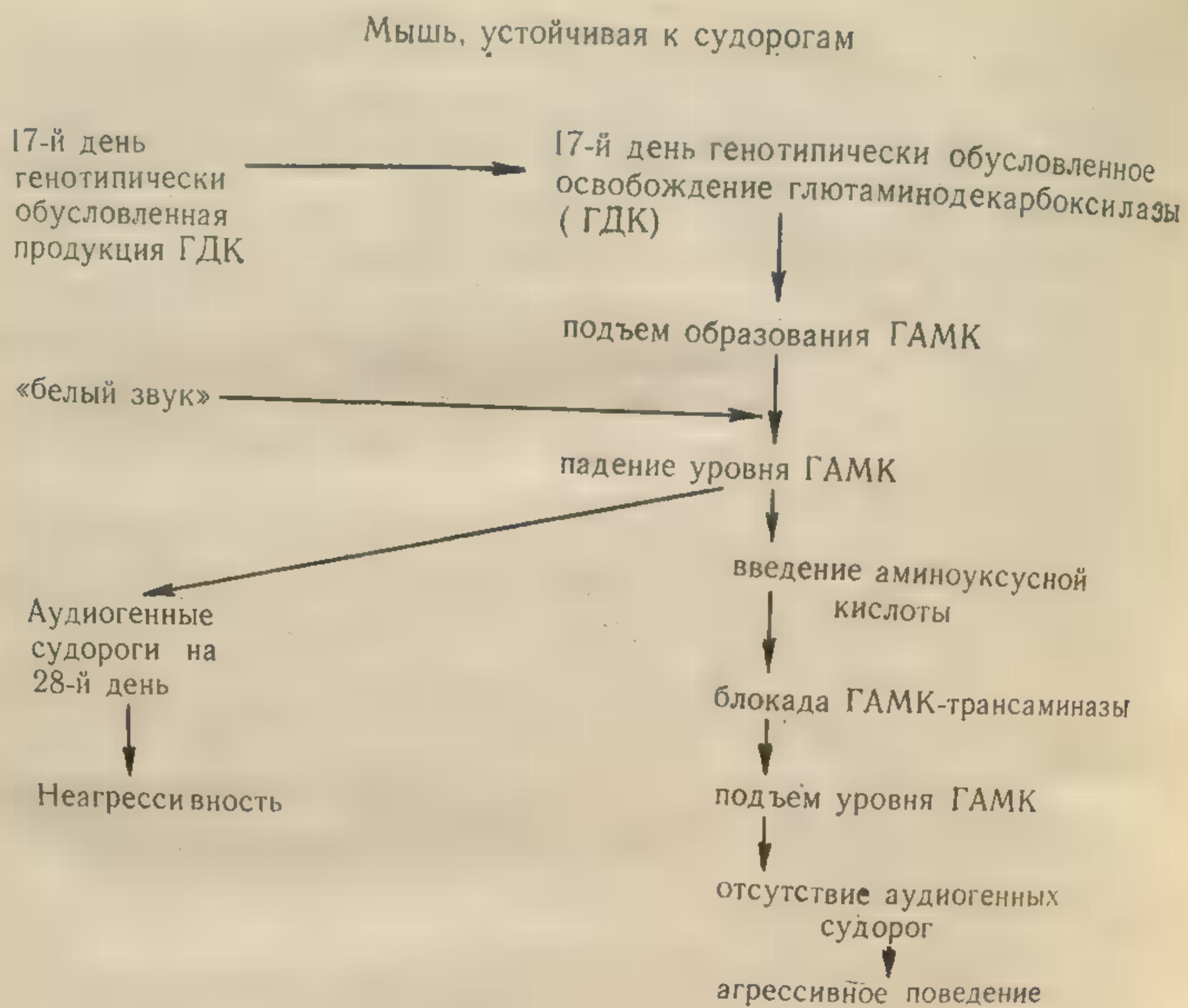


Рис. 21. Система аудиогенных детерминант, связанных с ГАМК (по Ounsted с соавт., 1966).

венно заторможенным синтезом ГАМК, аминоксусной кислоты, подавляющей катаболизм ГАМК (угнетает ГАМК-трансаминазу), восстанавливает исходную, генетическую невосприимчивость к аудиогенному генератору судорог. Наследственная восприимчивость к аудиогенному раздражению может вызываться не только наследственно низким уровнем ГДК и соответственно ГАМК, но и генным контролем уровня нуклеозидтрифосфата в зернистом слое зубчатой фасции гиппокампа.

Весьма любопытно, что в опытах Ginsburg у подопытных мышей-самцов свойственная им чрезвычайная поведенческая агрессивность резко падала после судорог любого происхождения. Невольно напрашивается аналогия с компенсаторным развитием агрессивности у некоторых больных эпилепсией при подавлении судорог антиконвульсантами и нормализации поведения при снятии их.

Систему детерминант, связанных с ГАМК, Ounsted с соавт. (1966) изобразили на следующей схеме (рис. 21).



Самой собой разумеется, что эта схема отражает лишь один из многочисленных механизмов судорожной готовности. Но следует обратить внимание на то, что у человека существует система балансируемого полиморфизма по уровню выделения бета-аминоизомасляной кислоты с мочой. В норме за сутки выделяется около 40 мг  $\beta$ -аминоизомасляной кислоты, однако очень широко распространен аутосомно-рецессивный ген повышенного выделения (около 300 мкг в сутки).

Частота обеих альтернатив очень различна у разных рас, так, у белого населения США частота высокого выделения составляет 7—9%, что примерно соответствует частоте гена 0,2—0,3, тогда как у индейцев она достигает 0,7, у негров — 0,5.

Каковы обменные взаимоотношения гамма-аминомасляной кислоты и бета-аминоизомасляной кислоты, имеется ли балансируемый наследственный полиморфизм по уровню ГАМК, пока выявлено в недостаточной мере (вероятно, понадобился бы материал многочисленных вскрытий), но вопрос о достоверном балансируемом полиморфизме по уровню суточного выделения бета-аминоизомасляной кислоты и связи ее с ГАМК, безусловно, заслуживает внимания.

Freeman и Lielman (1973), рассмотрели биохимические механизмы судорог и действия антиконвульсантов. Поскольку судороги возникают вследствие одновременного электроразряда группы нейронов центральной нервной системы, то основным процессом здесь является электровозбудимость, вызываемая движением ионов через клеточную оболочку; возбудимость для одновременного разряда должна быть передана через аксоны клетки другим нейронам. Судорожная готовность обуславливается либо избыточным возбуждением, либо ослаблением тормозных механизмов. Нервный импульс вызывается также изменениями проницаемости нервной мембраны для ионов. Обычно в состоянии покоя разность потенциалов составляет 70—90 мВ. При сверхпороговом возбуждении по закону «все или ничего» происходит деполяризация с переходом ионов натрия и калия через мембрану, существенно выравнивающая концентрацию в ионах натрия и разность потенциалов между более отрицательной внутренней стороной и менее отрицательной наружной. Затем в результате деполяризации из клетки выходят ионы калия и восстанавливается нормальный потенциал



покоя. Отсюда ясно, что к механизмам, вызывающим разряд нейрона, могут относиться повышение проницаемости мембраны для ионов натрия и калия, понижение порога, требуемого для прохождения ионов натрия в клетку, понижение активности натриево-калиевого насоса. Однако для одновременного группового разряда необходима передача возбуждения от одной клетки другим клеткам через синапсы посредством нейротрансмиттеров, т. е. веществ типа ацетилхолина, норэпинефрина и дофамина. Прохождение этих веществ через пресинаптическую оболочку и синапс вызывает переход ионов натрия и калия в соседнюю клетку, изменяя потенциал. Нейротрансмиттеры могут вернуться обратно через пресинаптическую мембрану, или разрушиться под действием ферментов, или путем диффузии уйти из синапсов. Поскольку нейрон связан множеством синапсов с аксонами других нейронов, становится возможным одновременное возбуждение большой группы нейронов. Взрыв одновременных разрядов дает на ЭЭГ картину пика, причем группа аномальных клеток со сниженным порогом способна возбудить одновременный разряд и здоровых нейронов. Этот процесс возбуждения тоже может обуславливаться целым рядом процессов, в том числе и ослаблением механизмов, тормозящих разряд; переход очаговой судороги в общую тормозится, в частности, тем, что очаг окружен клетками с повышенным порогом возбуждения; однако это может и не помешать генерализации возбуждения. Эпилепсия, следовательно, является итоговым симптомом множества процессов, ведущих к периодическому избыточному разряду групп нейронов. Например, сверхвозбудимость может быть вызвана повышенным уровнем нейротрансмиттеров (например, ацетилхолина) в результате их повышенного синтеза или освобождения, пониженного обратного депонирования, пониженного разрушения; возбудимость может быть обусловлена понижением синтеза ингибитора (например, ГАМК), его пониженным освобождением, повышенным обратным депонированием, повышенным разрушением. Известен, в частности, ряд наследственных судорожных заболеваний, вызванных нарушением обмена пиридоксина, участвующего в образовании ГАМК. Повышенная возбудимость может вызываться, например, зависящим от кальция освобождением ацетилхолина, тогда как длительность его действия на синапсы может быть связана с



дефектом ацетилхолинэстеразы, находящейся в постсинаптической мембране.

Возможной причиной повышенной возбудимости нейронов может быть также недостаток кальция, облегчающий переход натрия через мембрану, хотя при этом недостатке затрудняется освобождение нейротрансмиттеров. Строение самой мембраны, натрий-калиевый насос со всеми факторами, влияющими на него, также могут действовать на процесс возбуждения.

На уровне организма обнаруживается множество других переменных. Так, Л. В. Крушинский с соавт. (1958) показали, что электрошоки при аудиогенных судорогах у крыс дают положительный эффект, вызывая глубокое торможение. Защитные механизмы здесь многообразны: 1) торможение; 2) запредельное торможение; 3) падение возбудимости.

Даже из этого предельно краткого, упрощенного описания ясно, что судорожный процесс принципиально разложим на сотни звеньев. Применяемые антиконвульсанты действуют на разные этапы процесса. Так, дифенилгидантоин предположительно тормозит распространение электрического разряда, по-видимому, влияя на натриево-калиевый насос. Фенобарбитал предположительно повышает порог судорожной готовности, тогда как многие другие антиконвульсанты действуют в результате превращения в фенобарбитал.

В центральной нервной системе при любом нарушении быстро возникают различные компенсаторные явления. Взаимодействие участвующих механизмов настолько сложно, что пока известно лишь немного мономерно наследующихся эпилепсий, а господствующей формой является полигенное наследование предрасположения.

Феногенетика судорожной готовности у человека чрезвычайно сложна, многообразна, и ее различные формы, следует рассмотреть порознь, прежде всего в возрастном разрезе.

Неонатальные судороги, по разным источникам, возникают у 0,5—0,8% новорожденных. Одной из важнейших причин является септицемия с менингитом, а также гипокальциемия.

Этиология младенческих судорог в большинстве случаев неизвестна. Очень вероятные причины — перинатальная травма и реакции на вакцинацию. Мальчики поражаются вдвое чаще девочек, средний возраст нача-



ла около 5 мес, большинство заболевают в возрасте до года ■ почти у 90% обнаруживается хронический дефект.

Детские, подростковые и более поздние судороги следует по возможности расчленить на различные нозологические единицы. Проследим, насколько это возможно к настоящему времени, некоторые механизмы перехода одних форм судорог ■ другие. Особый интерес представляют три формы: 1) фебрильные судороги, 2) височная эпилепсия, 3) комплекс эпилепсия — эпилептоидность.

### Фебрильные судороги

Эта форма судорог возникает при экстрацеребральных инфекциях с подъемом температуры выше  $38^{\circ}\text{C}$  примерно у 2—3% детей, главным образом в возрасте до 2—3 лет, реже в возрасте 4—5 лет, причем преобладает клонический компонент. Особенно большую роль ■ возбуждении фебрильных судорог играют инфекции верхних дыхательных путей.

Хотя частота фебрильных судорог у детей обычно определяется цифрой 5—7%, более новые исследования Van der Berg (1974), проведенные на 18 500 новорожденных, показали, что до пятилетнего возраста лишь у 2% из них имели место фебрильные судороги, а у 1% были нефебрильные.

По-видимому, такое снижение частоты вызвано успехами общей профилактики и лечения высокотемпературных заболеваний у детей.

Фебрильные судороги в доантибиотический период имели преимущественно инфекционную этиологию (менингиты, энцефалиты), характеризовались высокой смертностью, а у выживших нередко развивался медиальный склероз височной доли, который в сочетании с ранней инфекцией мозга, обнаруживался приблизительно у 15% всех детей с большими припадками.

У детей с судорогами, вызванными инфекциями мозга, родословные не отягчены эпилепсией; эта форма эпилепсии, по-видимому, лишена наследственного компонента. Сами же судороги развиваются преимущественно при инфекции мозга у детей моложе 4 лет.

Что касается судорог при экстрацеребральных инфекциях, то здесь, наоборот, значение наследственного фактора велико и предполагается простое мономерное ауто-



сомно-доминантное наследование с пенетрантностью, в высокой мере зависящей от возраста: пенетрантность появляется ■ возрасте около 6 мес, возрастает к 18 мес и снижается до общего среднего к 4 годам. Девочки проходят чувствительный период быстрее мальчиков. По-видимому, при наличии соответствующего мономерного фактора проявление фебрильносудорожной готовности сильно зависит от высоты и длительности подъема температуры.

*Генетика фебрильных судорог.* По Millichap (1968), который подытожил данные 51 исследования за 40 лет — 1924—1965 гг. (около 200 000 поступлений и 100 000 больных), средняя частота детей с судорожными припадками составляет около 3%, ■ том числе 0,9% с фебрильными судорогами. По-видимому, далеко не у всех детей достигается температурный порог. Фебрильные судороги не только возникают очень рано, но при некоторых условиях именно из них возникают бестемпературные детские судороги, а затем ■ хронические.

В большинстве случаев у ребенка бывает единственный эпизод фебрильных судорог; рецидив имеет место только ■ четвертой части случаев. Именно повторные фебрильносудорожные приступы опасны ■ отношении перехода фебрильных судорог в нефебрильные и в различные формы эпилепсии. На основании данных по сибсам, из всей совокупности фебрильных судорог надо, по-видимому, генетически выделить особую группу судорог, возникающих при инфекциях верхних дыхательных путей (следовательно, экстрацеребральных) и заканчивающихся летально у детей в возрасте до полугода. По данным, полученным Ounsted с соавт. (1966), на 75 братьях-сестрах таких пробандов, 7% сибсов проходят через неосложненные фебрильные судороги, 10% заболевают длительной, стойкой эпилепсией. Иными словами, суммарный эмпирический риск, притом частично весьма тяжелого заболевания, очень велик.

Значительно менее велик риск для сибсов при простых фебрильных судорогах у пробанда. На основании наблюдений над 570 сибсами Ounsted с соавт. указывают, что вероятность развития простых фебрильных судорог составляет 15%; кроме того, для различных форм эпилепсии, большей частью недлительной, риск составляет около 10%. Прогностически для сибсов особенно неблагоприятны фебрильные судороги, возникшие у про-



банда в возрасте 1—3 лет, ■ более ранние, в возрасте  $\frac{1}{2}$ —1 года, не столь опасны; авторы показали также, что в случае младенческой и детской эпилепсии очень велик (около 10%) риск возникновения фебрильных судорог у сибсов. Таким образом, фебрильные судороги и детская эпилепсия имеют частично общую генетическую основу, обусловленную не только возможностью развития эпилепсии на основе и вследствие предшествовавших фебрильных судорог, благодаря эпигенетическим механизмам, рассматриваемым ниже, но и вследствие того, что схожее генотипическое предрасположение может в семье у одних сибсов проявиться эпилепсией без предшествующих фебрильных судорог, у других — фебрильными судорогами без перехода в эпилепсию.

Эти данные Ounsted с соавт., полученные по Оксфорду и окрестностям (Англия) путем катамнестического изучения семей 1000 детей, страдавших в 1949—1954 гг. судорогами, впервые позволили правильно оценить значение фебрильных судорог ■ развитии эпилепсии. Однако изучение генетики фебрильных судорог крайне затруднено ненадежностью анамнестических сведений о родителях, поскольку кратковременный и даже повторный фебрильносудорожный эпизод легко забывается в последующие десятки лет.

Дальнейший вклад в генетику судорог внесли Frantzen с соавт. (1970), изучая клинико-катамнестически 208 детей, в основном госпитализированных по поводу этого заболевания в 1961—1968 гг. В конце 1968 г. был произведен повторный вторичный опрос обоих родителей. Оказалось, что в 40% семей имелись один или два секундарных случая фебрильных судорог, еще ■ 10% семей имелся и секундарный случай фебрильных судорог, и случай эпилепсии, еще ■ 10% имелся больной эпилепсией разного типа. Но в 95% секундарных случаев фебрильных судорог они имели место у родственников I или II степени родства, тогда как большинство секундарных случаев эпилепсии имели место у родственников III—IV степени с примерной частотой, близкой к средней популяционной. Всего среди сибсов 208 пробандов 20% имели фебрильные судороги; только 59 из 208 пробандов родились после осложнений беременности или родов и только около половины из 59 — после довольно тяжелых осложнений. Таким образом, роль последних в этиологии фебрильных судорог очень невелика.

Примерно  
наблюдались  
случаях с сев  
болевания фе  
нием степени  
торы приходят  
доминантном на  
ветствует преж  
ЭЭГ среди роди  
Что касается пе  
ные, то такие  
Frantzen с соавт.  
ях тяжелого повр  
Таким образом  
рог с эпилепсией  
данными группы  
товки, чем по циф  
пробандов все же  
большей частью, в  
Н. Г. Артоболе  
ние) изучили катам  
ших в Институт пе  
рильных судорог пр  
ях с температурой  
должительность кат  
от года до 6—12 л  
и их семьи, у котор  
фекциях температур  
фебрильные судорог  
58 пробандов имел  
ступ, у 16—2 присту  
чем нефебрильные  
5 пробандов и, что пр  
ных фебрильных пр  
лее ранние наблюдени  
Анамнестические д  
ными судорогами и де  
что предшествующие  
были одинаковыми  
ной и контрольной  
в отягощенности (таб  
Особо сушеств  
рильных и неф  
сов пробанд



Примерно у трети пробандов вскоре после приступа наблюдались разряды пик-волна, причем вдвое чаще ■ случаях с семейным отягощением, чем без него. Риск заболевания фебрильными судорогами убывает с уменьшением степени родства довольно медленно, в силу чего авторы приходят к выводу о преимущественно мономерно-доминантном наследовании предрасположения, что соответствует прежним данным о высокой частоте аномалий ЭЭГ среди родителей детей с фебрильными судорогами. Что касается перехода фебрильных судорог в спонтанные, то такие случаи среди пробандов наблюдались Frantzen с соавт. только в 1,45%, причем только в случаях тяжелого повреждения мозга.

Таким образом, в отношении связи фебрильных судорог с эпилепсией данные группы Frantzen расходятся с данными группы Ounsted, но скорее в отношении трактовки, чем по цифрам, так как среди членов семей 208 пробандов все же было почти 50 случаев эпилепсии, большей частью, впрочем, ремиттирующей.

Н. Г. Артоболевская с сотрудниками (устное сообщение) изучили катамнестически 99 семей детей, поступивших в Институт педиатрии АМН СССР по поводу фебрильных судорог при респираторных вирусных инфекциях с температурой преимущественно 38,5°C и выше. Продолжительность катамнеза составляла большей частью от года до 6—12 лет. Контролем служили 58 пробандов и их семьи, у которых при респираторных вирусных инфекциях температура повышалась выше 39°C, однако фебрильные судороги отсутствовали. Оказалось, что у 58 пробандов имел место единственный фебрильный приступ, у 16 — 2 приступа, у 25 — 3 приступа и более, причем нефебрильные приступы возникали в дальнейшем у 5 пробандов и, что чрезвычайно важно, у 4 после повторных фебрильных припадков; это ясно подтверждает более ранние наблюдения.

Анамнестические данные ■ группе детей с фебрильными судорогами ■ детей контрольной группы показали, что предшествующие экзогенные вредности и тяжесть их были одинаковыми. Изучение семей фебрильносудорожной и контрольной групп выявило очень резкую разницу в отягощенности (табл. 28).

Особо существенны высокий эмпирический риск фебрильных и нефебрильных судорожных проявлений у siblings пробандов (18,5%) и высокая частота нефебрильно-



Таблица 28

Частота судорожных синдромов фебрильного и нефебрильного типа среди родственников 99 пробандов и 58 детей контрольной группы

Характер родства	Общее число	Фебрильные судороги	%	Нефебрильный судорожный синдром	%
Родители	193	5	2,5	6	3,1
Сибсы	48	6	12,5	3	6
Тети-дяди	272	4	1,4	4	1,4
Бабки-деды	201	1	0,5	2	1
Контроль					
Родители	104			2	1,9
Сибсы	29				
Тети-дяди	131	1	0,7		
Бабки-деды	100				

го судорожного синдрома среди родственников I и II степени родства. Отсюда ясно, что фебрильно-судорожные припадки и детская эпилепсия имеют частично общий фон генетического предрасположения.

Катамнестическое изучение 123 детей, перенесших фебрильные судороги (В. Л. Орлова, 1972), показало, что эпилепсия развилась у 3 из них, тогда как обследование другого контингента — 100 больных эпилепсией, начавшейся фебрильными судорогами, позволило выявить значительно более частую пре- и перинатальную патологию (88% против 28%), более низкий температурный порог и более раннее возникновение фебрильных судорог, при которых за первым припадком следовала серия повторных. Таким образом, совокупность данных указывает на мультифакториальность перехода фебрильных судорог в эпилепсию: 1) наличие специфического наследственного предрасположения к эпилепсии, 2) пре- и перинатальная патология, 3) склонность к рецидивированию фебрильных судорог, которая может определяться низким температурным порогом фебрильных судорог или более ранним их наступлением. Очевидно, что для распутывания истинных каузальных связей потребуются дальнейшие углубленные исследования.



Необходимо подчеркнуть следующее:

1. Наличие наследственной готовности к фебрильным судорогам может вовсе не реализоваться, если у ребенка ■ возрасте  $1\frac{1}{2}$ —3 лет не будет достаточно высоких и длительных подъемов температуры при инфекциях верхних дыхательных путей.

2. Сама эта наследственная готовность наследственно гетерогенна, что, ■ частности, может выразиться в различиях температурного порога и длительности подъема температуры, при которых возникают фебрильные судороги, а также ■ частоте рецидивирования.

3. Фебрильные судороги у родителей пробандов, имевшие место 20—35 лет назад и замеченные бабками-дедами пробандов, могли остаться неизвестны родителям или быть прочно забыты. Поэтому анамнестические данные надежны только в отношении sibсов.

4. Заболевание sibсов ■ 15—20% случаев при обязательном наличии длительных высокотемпературных инфекций верхних дыхательных путей скорее указывает на доминантное наследование предрасположения.

При полигенном наследовании трудно было бы ожидать столь большой частоты фебрильных судорог у sibсов пробанда, отмеченной многими исследователями. При мономерно-рецессивном монолокусном наследовании предрасположенности ■ частоте фебрильных судорог среди детской популяции порядка 1%, частота гетерозигот должна составлять  $2p \times \sqrt{0,01} = 0,2$ , т. е. каждый пятый должен быть гетерозиготным носителем, что маловероятно. Возможность возникновения столь массового предрасположения в результате генокопирования, т. е. наличия множества локусов, мутация любого из которых создает фебрильносудорожное предрасположение, не исключена. Существует альтернатива: фебрильносудорожная готовность вызывается независимо у рецессивных генотипов aa, либо bb, либо cc и т. д. Но для этого требуется совершенно невообразимая насыщенность популяции гетерозиготами Aa, Bb, Cc, дигетерозиготами и т. д. Очень высокий эмпирический риск для sibсов, конечно, можно объяснить чисто формально полигенными схемами и пороговым эффектом, но для этого нужно наличие полигенов почти у каждого индивида, а также нужна их полудоминантность с комплементирующим действием. Однако в литературе не отмечена роль кровного родства родителей в этиологии фебрильных судорог, и пока оста-



ется наиболее вероятным решением преимущественно мономерно-доминантное наследование.

### Связь фебрильных судорог с эпилепсией

Многие авторы приходили к выводу о непосредственной связи фебрильных судорог с эпилепсией, доходя до весьма пессимистических прогнозов в этом отношении. Horstmann и Schinnerling (1963) из 108 детей с фебрильными судорогами обнаружили у 10 (9%) их переход в эпилепсию.

Livingston с соавт. (1947) изучали зависимость исхода заболевания от семейной отягощенности у 94 пробандов с фебрильными судорогами, отобранными из 800 детей — пациентов эпилептической клиники (см. Livingston, 1954). Отбор материала по плохому исходу привел к чрезвычайно пессимистической оценке последствий фебрильных судорог.

Так, Bridge (1949) обнаружил переход в эпилепсию у всех 109 детей с первыми припадками, вызванными инфекцией. Peterman (1950) выявил среди 128 пробандов с фебрильными судорогами, которым предшествовали различные органические повреждения мозга, очень частый, регулярный переход в эпилепсию. Но в обоих исследованиях констатация наличия фебрильных судорог была произведена ретроспективно, путем изучения анамнеза у детей с различными судорожными синдромами (в работе Peterman — более чем у 3000 детей). Следовательно, если на анамнез можно было бы положиться, надлежало бы сделать вывод почти обратный, т. е. что фебрильные судороги лишь в очень малой доле заболеваний эпилепсией являются их причиной (примерно в 4%).

Важные данные получил Millichap (1968), установивший не только редкость развития эпилепсии после одного фебрильносудорожного припадка, но и возрастание частоты такого перехода после 2—3 фебрильносудорожных припадков и особенно после четырех, когда частота перехода составляет уже 24%.

Относительно высокий наследственный риск фебрильных судорог и низкий наследственный же риск развития эпилепсии связан с важной переменной: развитие фебрильных судорог в детские и хронические эпилепсии в большой мере зависит от частоты и длительности подъёмов температуры в детском возрасте. Снижение частоты



■ тяжести эпилепсии за последние полстолетия ■ большой мере связано с наступившим в цивилизованных странах падением высокотемпературных инфекций детского возраста ■ широким применением антипиретиков. Вероятно, ■ прошлом огромное количество детских и хронических эпилепсий было обусловлено именно рецидивами фебрильных судорог с результирующим склерозом аммонова рога. Но рецидивирующие фебрильные судороги и следующая за ними эпилепсия — не болезнь прошлого, и накопленные знания только мобилизуют на профилактику рецидивов, грозящих тяжелыми отдаленными последствиями. Вероятно, за счет рецидивирования фебрильных судорог следует отнести значительную часть тяжелых детских, подростковых и взрослых случаев эпилепсии.

По поводу патогенетического механизма эпилепсии было твердо установлено, что приблизительно в 40% случаев вскрытий больных эпилепсией обнаруживается склероз аммонова рога (Peiffer, 1963; Veith, 1970).

Ряд крупных исследователей полагали, что причиной склероза является грыжевое выпячивание аммонова рога при родах. Veith, однако, обнаружил, что склероз аммонова рога развивается главным образом у больных с ранним началом припадков, причем, по ряду данных, он является причиной припадков, а не следствием возникающей при этом гипоксии. Доказательством этого является обнаружение параллельно со склерозом аммонова рога признаков гипоксии других тканей мозга.

Но гораздо более веско мотивирована противоположная точка зрения. Проблему связи между фебрильными конвульсиями и последующим развитием эпилепсии рассматривали также Falconer (1973) и Taylor (1972). Ретроспективно изучая истории болезни, они пришли к выводу, что склероз аммонова рога, обычно обнаруживаемый при вскрытии эпилептиков, может быть вызван аноксией во время детских фебрильных конвульсий (М. Фолкнер, 1972). Этот вывод подтверждается косвенно данными McLardy (1969), который вызывал склероз аммонова рога у морских свинок, возбуждая длительные судороги при гипоксии или при гипогликемии, сочетающейся с гипертермией. McLardy высказывает мнение, что если его модель соответствует условиям, создаваемым детскими фебрильными судорогами, то предупредить развитие стойких первичных поражений у детей можно не только



противосудорожными средствами, но и гипотермией, а может быть, и внутривенным введением глюкозы. Ему удалось предупредить склерозирование аммонова рога предварительным введением амфетамина.

Анализируя роль генетики, возраста и пола в возникновении и исходе фебрильных судорог, Ounsted с соавт. (1966) дают следующие эмпирические цифры по 438 случаям рецидивирующих фебрильных судорог: 1) простые рецидивирующие фебрильные судороги. Вероятность  $285/458=65\%$ ; 2) фебрильные судороги, рецидивирующие до самой смерти, наступающей в ближайшие полгода. Вероятность  $33/438=7\%$ ; 3) переход в хроническую эпилепсию  $120/438=28\%$ , в том числе легкую с редкими припадками (17%), самоизлечивающуюся, или хроническую стойкую (10%). Неблагоприятный исход в  $1\frac{1}{2}$  раза чаще имеет место у мальчиков по сравнению с девочками, у которых срок фебрильносудорожной реактивности значительно короче.

Таким образом, профилактика фебрильных судорог является, пожалуй, одним из главных методов профилактики эпилепсии.

Как можно видеть из редакционного обзора и статьи «More about... convulsions» в журнале «Lancet» (1975, v. 153, № 59, p. 591—592), к настоящему времени в отношении фебрильных судорог существуют две противоположные точки зрения. По одной из них, кратковременные фебрильные судороги не имеют существенного значения и терапию можно ограничить дачей медикаментов, снижающих температуру, и лечением самой болезни. Для детей с кратковременным приступом достаточна дача антипиретиков и обмывание теплой водой. По второй точке зрения, фебрильные судороги входят в эпилептический спектр, поэтому нужно постоянное, непрерывное противосудорожное лечение как самого больного ребенка, так и его сибсов, не достигших четырехлетнего возраста. Однако английские педиатры полагают, что на большинство детей (75%) барбитураты и фенотиазин оказывают неблагоприятное действие и профилактическое лечение следует проводить фенobarбитоном или фенитоном.

Более реалистична точка зрения Wallace (1972), который выделил некоторые группы с высоким риском: дети, близкие родственники которых (I степени) имели какие-либо судороги; девочки, у которых первый фебрильносу-

дорожный пр  
дети со стойк  
контингенты  
ших впоследст

Из сказан  
судороги, для  
чения паренте  
тами (фенобар  
высокую темпе  
гими антипире

каждый случа  
го семейного а  
не пропустить  
случаев, котор

дителей и пост  
хода фебрильн  
Особенно злока  
ляется обнаруж

лептоидности и  
рог, рецидивов  
Таким образ  
анамнез играет  
лечебно-профил

Височная эпиле  
За последние  
удельный вес су  
поведении, нару  
ящему времени  
всех судорожны

этих заболеваний  
психомоторных.  
ми височной обл  
явился термин «  
в силу связи фу

системой их след  
сией. Особое вни  
падков в раннем  
впоследствии вис  
особо чувствител  
По некоторым  
ет более трети в  
ний, притом мене



дорожный приступ произошел до 19-месячного возраста; дети со стойкой неврологической аномалией. Именно эти контингенты были представлены среди длительно болевших впоследствии.

Из сказанного можно сделать бесспорный вывод, что судороги, длящиеся более 15—20 мин, заслуживают лечения парентерально противосудорожными медикаментами (фенобарбитон, диазепам, паральдегид), тогда как высокую температуру надо снижать аспирином или другими антипиретиками; но так или иначе очевидно, что каждый случай фебрильных судорог требует тщательного семейного анализа и сбора анамнеза для того, чтобы не пропустить то, пусть относительно небольшое, число случаев, которое требует точного инструктирования родителей и постоянной профилактики во избежание перехода фебрильных судорог в детские или хронические. Особенно злокачественным и потенциально опасным является обнаружение в семье комплекса эпилепсии — эпилептоидности или повторности случаев фебрильных судорог, рецидивов фебрильных судорог.

Таким образом, при фебрильных судорогах семейный анамнез играет чрезвычайно важную роль для избрания лечебно-профилактической тактики.

### **Височная эпилепсия**

За последние десятилетия стал выясняться большой удельный вес судорог, сопровождаемых автоматизмами в поведении, нарушениями личности и мышления. К настоящему времени известно, что они составляют более 25% всех судорожных заболеваний в детстве и более 50% этих заболеваний у взрослых. Они получили название психомоторных. В силу обычных связей их с поражениями височной области или нарушением ее функций появился термин «височная эпилепсия», хотя, может быть, в силу связи функций височной области с лимбической системой их следовало бы назвать лимбической эпилепсией. Особое внимание привлекла связь больших припадков в раннем детстве с патогенезом развивающейся впоследствии височной эпилепсии вследствие гипоксии особо чувствительных участков гиппокампа.

По некоторым данным, височная эпилепсия составляет более трети всех хронических судорожных заболеваний, притом менее других поддается лечению, хотя при-



ступы очень кратковременны. Lindsey (1971) разделил детей (большей частью моложе 11 лет) с височной эпилепсией на три подгруппы (табл. 29).

Т а б л и ц а 29

Заболеваемость сибсов при разных формах эпилепсии

Форма эпилепсии у пробанда	Общее число сибсов	Число сибсов с судорогами
Инсультная (34)	52	1 (1,9%)
Эпилептический статус (32)	76	23 (30%)
Отсутствие статуса (27)	86	8 (9%)

П р и м е ч а н и е. ■ скобках — число пробандов.

Общее число заболевших сибсов составляет 32. У 24 из них были фебрильные судороги и в 5 случаях в дальнейшем развился эпилептический статус, ■ 8 — хроническая эпилепсия. Отсюда ясно, что эпилептический статус и хроническая эпилепсия генетически связаны с фебрильно-судорожным предрасположением, но в случае эпилептического статуса, несомненно, имеется еще либо другое наследственное отягощение, либо высокая степень предрасположенности к судорогам.

Незрелый мозг имеет низкий порог чувствительности к эпилептогенным воздействиям. По Lindsey (1971), при гнойном менингите судороги возникли у 45% детей моложе 4 лет и лишь у 8% детей старше этого возраста. Гипогликемия ■ повышение температуры гораздо чаще вызывают судороги у детей, чем у подростков. У детей значительно чаще возникают центрэнцефалические и медиально-височные эпилепсии, причем у девочек устойчивость к эпилептогенным факторам развивается раньше, чем у мальчиков.

В исследованиях, проведенных при операциях на височных долях, выяснилась четкая связь между медиальным склерозом височной доли и ранним развитием больших припадков, причем в группе со склерозом аммонова рога у 64% пораженных статус развивался в первые годы жизни, а в группе, не имевшей статуса, в которой судороги развились позднее, склероз аммонова рога отсутство-



вал (Meyer, 1958; Falconer e. a., 1964). Но обнаружение склероза аммонова рога у больных эпилепсией поставило вопрос, является ли это поражение причиной судорог или их следствием. Изучая 11 детей, погибших от комы после ряда припадков, Norman (1964) обнаружил, что независимо от причины судорог почти всегда ■ аммоновом роге обнаруживались гипоксические поражения.

Очень высокую пораженность (30%) сибсов тех пробандов, у которых был эпилептический статус, Lindsey (1971) объясняет наследственным предрасположением к фебрильным судорогам. При длительности и повторности их пробанд испытывал мозговую аноксию с поражением аммонова рога, тогда как у сибсов дело ограничивалось фибрильными судорогами.

Следовательно, примерно ■ трети и более случаев височной эпилепсии имеется наследственное предрасположение к фебрильным судорогам. Однако этот генотип далеко не фатален ■ своем проявлении: у ребенка ■ период повышенной чувствительности могли отсутствовать существенные повышения температуры или же ее быстро снижали; фебрильные судороги, возможно, были кратковременными или быстро проходили. С другой стороны, лишь в случае достаточно высокого подъема температуры в раннем возрасте мог быть длительный припадок, вызывающий тяжелую токсемию и аноксию с последующим развитием медиального височного склероза и височной эпилепсии. Полиэтиологичность височной эпилепсии сведена Lindsey (1971) ■ схему (рис. 22).

Изучение онтогенеза и механизмов тех электроразрядов, которые, возникая в лимбической системе, обуславливают наиболее тяжелую форму эпилепсии, дает возможность разработать профилактику, которая обещает почти вдвое снизить частоту височной эпилепсии.

Как указывают Ounsted с соавт. (1966), при височной эпилепсии могут появляться все симптомы больших психозов: делюзии, галлюцинации, деперсонализация и дереализация, синдром навязчивости, аутохтонная тревожность, трансцедентальный экстаз, депрессия, бессвязная речь, бессмыслие и амнезия. С височной эпилепсией связаны ■ аномалии поведения: раннедетский гиперкинез, вспышки дикого бешенства по ничтожным поводам, умственная дефективность; позднее развиваются ■ депрессии, и шизофреноподобный синдром. О локальном характере поражения при височной эпилепсии свидетельствуют дан-



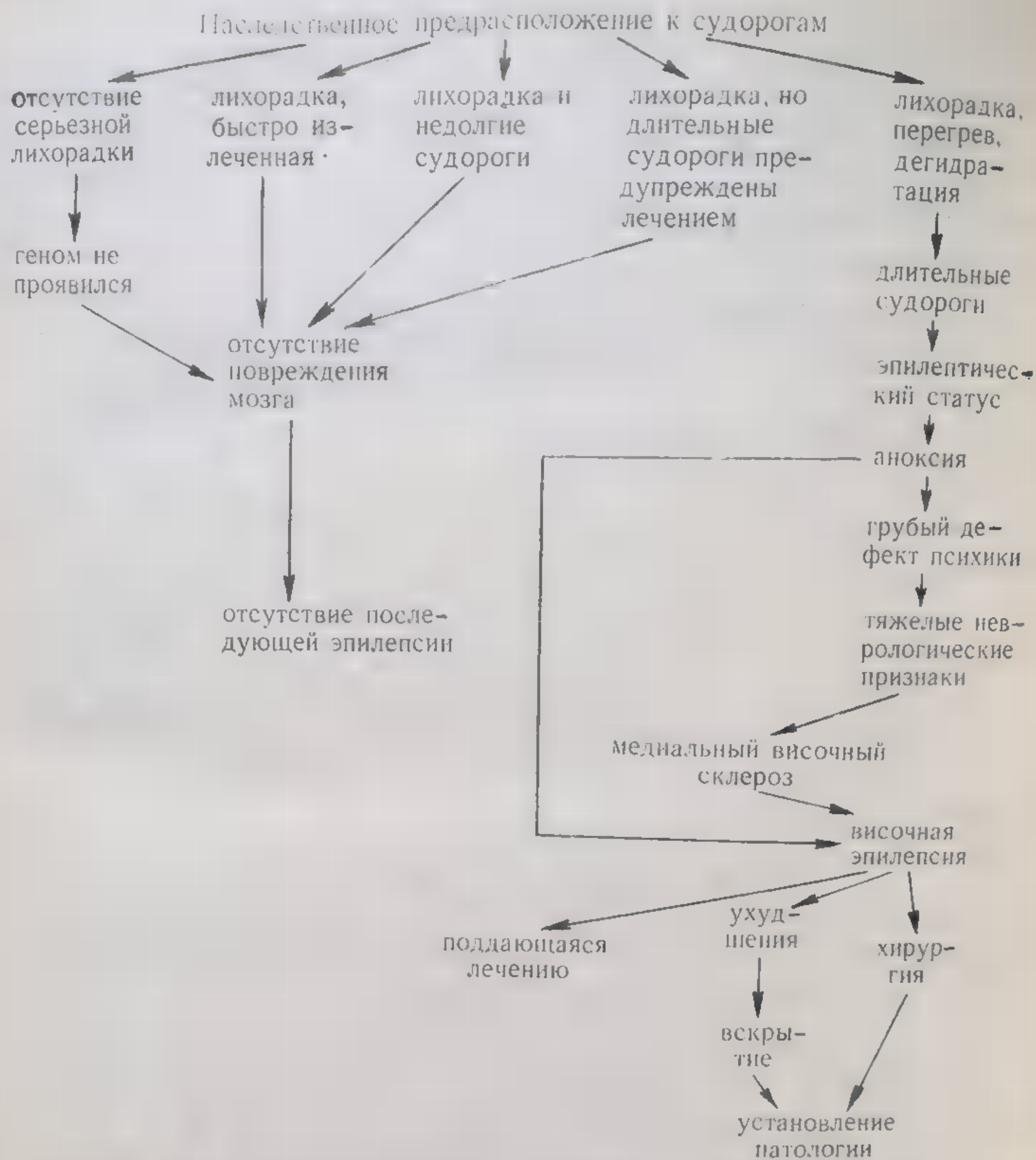


Рис. 22. Полиэтиологичность височной эпилепсии (по Lindsay, 1971).

ные ЭЭГ и нейрофармакологии, а также хирургии и патогистологии аммонова рога; почти всегда поражен сектор Зоммера ( $h^1$ ) в противоположность примыкающему сектору ( $h^2$ ). Полагали, что медиальный склероз височной доли вызван родовой или последующей травмой, приводящей к грыже височной доли и к связанному с этим нарушению артериального кровоснабжения. Эта гипотеза, поддержанная марсельской школой Гасто, опровергается тем, что область некроза нейронов выходит далеко за пределы участков, снабжаемых артерией, которая предположительно считается суженной. Показатель-



но также, что при родовой асфиксии поражается сектор  $h^2$  гиппокампа, а сектор  $h^1$  оказывается непораженным; это исключает не только роль родовой асфиксии, но и роль грыжевого выпячивания при височной эпилепсии.

Около половины прооперированных больных ■ исследованиях Ounsted с соавт. имели медиальный височный склероз, ■ других случаях обнаруживались такие локальные поражения, как кальцифицированная ангиома, мелкая гемартома, иногда специфические локальные поражения. При сопоставлении хода болезни ■ случаях с достоверным медиальным склерозом со случаями височной эпилепсии без медиального склероза оказалось, что в первых чаще имелось в анамнезе тяжелое раннедетское заболевание; чаще имелся эпилептический статус, само эпилептическое заболевание начиналось раньше, явления ауры наблюдались у всех, и значительно чаще наблюдался автономный или соматосенсорный компонент.

В целом же основной причиной поражения мозга при больших и длительных судорогах является вызываемая ими гипоксия. Помимо цианоза, об этом говорит то, что при судорожном разряде в нейронной массе ■ 20 раз повышается интенсивность метаболизма, кроме того, у большинства детей до и во время приступа обмен нарушен лихорадкой, инфекцией, повышением внутричерепного давления; наконец, при больших припадках кровоснабжение настолько нарушено, что имеет место пятнистое побледнение мозга.

Хотя в среднем право- и левосторонний медиальный височный склероз обнаруживается часто, левая височная область поражается гораздо чаще, если судороги начались ■ возрасте до года и даже двух. Правая височная область поражается чаще при заболеваниях примерно в трехлетнем возрасте. Поскольку левое полушарие обычно выполняет речевые функции и быстрее созревает у девочек, у них при начале судорог в возрасте до года частота поражения левой височной доли над правой резко преобладает, а затем частота височного поражения резко падает. У мальчиков частота снижается более сглаженно.

Синдром гиперкинеза, имеющийся у 25% детей с височной эпилепсией, чрезвычайно устойчив и ■ большинстве случаев сопровождается серьезной умственной отсталостью. Будучи причинно связан с длительными фебрильными судорогами, гиперкинез может предотвращаться активной профилактикой.



Асимметрия очага ■ преимущественное поражение левого полушария подтвердилось ■ ряде работ. Так, Currie с соавт. (1971, цит. по Gerken, Doose, 1974), собрав клинические и электроэнцефалографические данные в отношении 666 больных височной эпилепсией, констатировали следующее: височный очаг не был обнаружен у 8%; у 19% он был двусторонним, у 52% — левосторонним, у 29% — правосторонним. Опухоли (большей частью глиомы) обнаружались у 9,5% больных, существенные черепные травмы — у 7%. Семейность имела место у 11%, ненормальные роды — у 7%, детские судороги — у 5%. Но не менее чем в  $\frac{2}{3}$  случаев этиология оставалась неизвестной. Незнученность этиологии не мешала симптоматическому лечению. В 40% случаев лечение прекращало приступы в среднем на 4 года, еще в 33% частота и тяжесть приступов были сильно снижены, у 22% больных не было улучшения, у 5% наблюдалось ухудшение.

Гетерогенность эпилепсии далеко не исчерпывается разнообразием этиологических механизмов, развитием болезни и ее тяжестью. Поздние случаи эндогенной эпилепсии имеют преимущественно сосудистую этиологию. По данным Beaumanoir, Suza (1970), изученные ими 60 больных с поздно развившейся эпилепсией делились на два типа: 1) семейная эссенциальная эпилепсия, рецидивирующая из-за атеросклероза сосудов мозга, 2) вторичная эпилепсия с длительными судорогами на почве ишемии мозга.

Falconer (1973) прооперировал более 250 человек с височной эпилепсией, отбирая больных по признакам устойчивости к медикаментозному лечению и по данным ЭЭГ, указывающим на одну височную долю или, при билатеральности, на сильное господство одной стороны.

У оперируемых пациентов постоянно удаляли переднюю часть височной доли (5,5—6,5 см), захватывая главную часть гиппокампа, дорсолатеральные части миндалин, парагиппокамповой извилины и крючка вместе с более поверхностными височными извилинами. Определенный патологический субстрат был обнаружен примерно у 80% оперированных. Среди них почти у половины имелся медиальный височный склероз, у  $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{4}$  были обнаружены гамартомы, у  $\frac{1}{10}$  — рубцы или инфаркты, и только у  $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{4}$  не было обнаружено специфических поражений нейронных структур.

Опыт  
припадки  
жение. пр  
кампа. пр  
очаг, вы  
скую эпи  
следствие  
миндалин  
более поз  
при рубца  
мой череп  
жения чер  
но постнат  
димому, су  
височной э  
В двух  
рационные  
ружения скл  
ны больных  
у 2 (4%) н  
тальных 53  
чились от су  
гих проопер  
ально-семе  
то она обна  
но операция  
ших медиаль  
Фолкнер  
ющихся в ср  
эпилепсии. П  
форму, состоя  
зированных,  
рактера и нар  
сто имели рел  
нял теплоту, а  
Фолкнер п  
больных височ  
гамартомы.  
Генетика эпиле  
В комплекс эп  
лось бы, взаим  
дантзм, вязко



Опыты на павианах показали, что экспериментальные припадки и разряды нейронов, истощающие кровоснабжение, приводят к избирательной гибели нейронов гиппокампа, после чего рубцевание создает эпилептогенный очаг, вызывающий уже в первое десятилетие хроническую эпилепсию. Falconer (1973) считает гамартомы следствием аномалий развития, они возникают вокруг миндалин или веретенообразной извилины и вызывают более позднюю эпилепсию, которая наблюдается также при рубцах и инфарктах мозга, связанных обычно с травмой черепа во время припадка. Неспецифические поражения черепа вызывают еще более позднюю эпилепсию, но постнатальные повреждения черепа не играют, по-видимому, существенной роли в патогенезе позднего типа височной эпилепсии.

В двух сериях (100 пациентов) наилучшие послеоперационные результаты Фолкнер получил в случаях обнаружения склероза аммонова рога (47 больных): у половины больных полностью прекратились судороги и только у 2 (4%) не наблюдалось заметного улучшения. В остальных 53 случаях только 18 больных полностью излечились от судорог, а 14 не испытали облегчения. У многих прооперированных исчез психоз и улучшились социально-семейные отношения. Что касается агрессивности, то она обнаруживалась при эпилепсии любой этиологии, но операция излечивала от агрессивности только страдавших медиальным височным склерозом.

Фолкнер рассматривает данные о психозах, развивающихся в среднем через 14 лет после начала височной эпилепсии. Психоз, если он имел шизофреноподобную форму, состоял из параноидных идей, нередко систематизированных, слуховых галлюцинациях угрожающего характера и нарушениях мышления. Параноидные идеи часто имели религиозную окраску, при этом аффект сохранял теплоту, а гебефренический распад отсутствовал.

Фолкнер подчеркивает высокую частоту психоза у больных височной эпилепсией, возникшей в результате гамартомы.

### **Генетика эпилепсии — эпилептоидности**

В комплекс эпилептоидности входят такие черты (казалось бы, взаимоисключающие), как обстоятельность, педантизм, вязкость, аккуратность, злопамятность, мелоч-



ность, настойчивость, неспособность выделить главное, агрессивность, раздражительность, эксплозивность, жестокость в сочетании с сентиментальностью, напряженностью и целеустремленностью аффекта, ханжеством, слащавостью.

Широкое распространение имеют социогенные или психодинамические теории развития эпилептоидности, а связь между эпилепсией (судорогами) и развитием личности по эпилептоидному типу остается неясной, а иногда и просто отрицается.

Априорно развитие личности по эпилептоидному типу можно было истолковать на основе целого ряда предположений. Например, такое развитие, в частности эксплозивность и тугоподвижность мышления с множеством производных личностных особенностей, можно было объяснить хроническими травмами мозга, которые получал эпилептик при сильных ушибах головы во время падения. Однако проведенные в последние десятилетия исследования так называемого синдрома боксера, развивающегося спустя десятилетия после множества боев и неизбежных легких, но хронических сотрясений мозга, показали, что этот синдром, выражающийся в немотивированной злобности, взрывчатости, утрате памяти, легкой дискоординации, медлительности мышления и его вязкости, по ряду других признаков вовсе не соответствует эпилептоидности. Патологическая анатомия синдрома боксера, аномалии прозрачной перегородки, появление мелких фокальных рубцеваний полушарий мозга и мозжечка, дегенерация черного вещества и развитие распространенных нейрофибриллярных сплетений в мозге не имеют ничего общего с патологическими изменениями при эпилепсии (Unterharnscheidt, Sellier, 1974; Boxing brains, 1973). Далее, оказалось, что развитие эпилептоидности происходит преимущественно у больных эпилепсией с относительно редкими припадками и травмами черепа и даже у их бесприпадочных родственников.

Эпилептоидное развитие личности можно было также рассматривать как социогенное следствие того особого положения, в котором оказывался припадочный больной из-за недоверчивого или презрительного отношения к нему окружающих как к неполноценной личности. Можно было также истолковывать эпилептоидное развитие как психогенное следствие сознания своего дефекта, сужавшего не только профессиональные и брачные возможно-



сти, но и обрекавшего на постоянный страх возможности припадка с его унижительными проявлениями (непроизвольная дефекация, мочеиспускание и т. п.).

Упомянем также о гипотезе, по которой эпилептоидность рассматривалась как гетерозиготное проявление гена, в гомозиготном состоянии вызывающего судорожные припадки.

Мы не будем ни перечислять авторов, высказывавших эти и сходные положения, ни подробно рассматривать эти положения, поскольку они все опровергнуты специальными клинико-генетическими исследованиями М. Г. Кантор, Н. Г. Артоболевской и В. А. Портнова. Эти исследования были предприняты не только из-за наличия в литературе бесчисленных противоречивых и недостаточно обоснованных суждений, но и ввиду собранных в книге М. В. Волоцкого (1933) фактических данных, анализ которых показал нам существование мономерно-доминантно наследующегося комплекса эпилепсии — эпилептоидности, наглядно демонстрирующего возможность развития в эпилептическом роду эпилептоидной характерологии без всяких припадков.

В связи с некоторыми теоретическими предпосылками, в частности о существовании генетических аппаратов целостной передачи множества признаков, объединенных под эгидой единой управляющей системы, было предпринято специальное генетическое исследование. Ясно, что наличие одной — двух — трех личностных особенностей из перечисленных выше не может свидетельствовать о наличии эпилептоидной характерологии. Например, повышенная аккуратность и педантизм могут быть следствием строгого воспитания или синдрома навязчивости, защитной реакции при церебральной астенизации или плохой памяти. Взрывчатость и брутальность могут быть следствием аффективности. Демонстративное добронравие, стремление к самоутверждению и гиперсоциальность могут обуславливаться истерическими компонентами личности. Однако уже на первых этапах изучения больных методом двух врачей (43 семьи с наличием достоверного или вероятного повторного случая эпилепсии, выбранные из 600 больных Куйбышевского района Москвы) выяснилось следующее: при условном учете двенадцати ведущих признаков эпилептоидности среди 268 пробандов и их родственников имеет место не-трансgressирующее распределение эмоциональных и поведенческих призна-



ков. Между 208 неэпилептоидами, не имеющими ни одного или, реже, имеющими 1—2—3 признака из «эпилептоидного комплекса», и 50 эпилептоидами, обладающими каждый 6—9 признаками набора, переходы отсутствовали. Подтвердилось, что эпилептоиды имеют целостную структуру, определяемую вязкой и насыщенной аффективностью, эмоциональной напряженностью, прямолинейной, ригидной стеничностью, конкретно-утилитарной направленностью, повышенной самооценкой, эгоцентризмом, конфликтностью, мелочностью, взрывчатостью и застреванием на деталях. У них проявляется демонстративная вежливость, предупредительность и слащавость, стремление представить себя в сугубо положительном свете, тенденция к морализированию, нетерпимость, уверенность в собственной правоте.

Исследования, проведенные под руководством проф. В. П. Эфроимсона и М. Г. Кантор, исследования М. Г. Кантор, а также В. А. Портнова и Н. Г. Артоболевской (начальные результаты см. В. А. Портнов, М. Г. Кантор, 1970, 1972) показали, что в подавляющем большинстве семей пробандов с различными формами эпилепсии (всего 261 семья разного происхождения) комплекс эпилептоидности совершенно отсутствует. Но в тех случаях, когда сам пробанд, помимо эпилепсии, проявляет эпилептоидность, последняя мономерно-доминантно наследуется во всей семье. Большинство обладателей этого гена эпилепсии — эпилептоидности имеют признаки только эпилептоидности, у некоторой части наблюдается и эпилептоидность, и эпилепсия, немногие же страдают только эпилепсией. По-видимому, некоторая часть носителей гена остается клинически и психически нормальной. Не менее важно, что у подавляющего большинства страдающих эпилепсией, семейной или не семейной, детской, или фебрильными судорогами, наследственное предрасположение к эпилептоидности полностью отсутствует. Таким образом, стало очевидно, что вовсе не припадки как таковые травматически, психодинамически, социально или психологически обуславливают развитие личностных особенностей в направлении эпилептоидности, а налицо широкая плеiotропия особого гена, совершенно отличного от прочих генов судорожной предрасположенности.

Едва ли целесообразно приводить истории болезни, демонстрирующие явления мономерности комплекса эпилепсия — эпилептоидность, так как совершенно независи-

мо от нас  
(1974) опу  
«Надя, 5  
припадки  
очень упр  
ная, акку  
сией». Из  
кая эпилеп  
мье моном  
лепсия — э  
судорожны  
терологичес  
«Саша,  
Мать страд  
дорожные и  
го видны чет  
характерного  
и монолитног  
Иной ха  
(данные того  
довая травма  
шенная от  
«симптомы, т  
затушевываю  
лениями, хара  
головного моз  
Однако зд  
образия судор  
ным предраспо  
телей к упомя  
вой. Мы счита  
на одно обстоя  
ственные пора  
редко оказыва  
ствие через тот  
соответствующ  
возникает тот па  
фенокопиями и  
одной стороны,  
ку наследственн  
дифференциальн  
отношении эпиле  
вызывать нередк  
чении происхо



мо от исследований лаборатории генетики Г. Е. Сухарева (1974) опубликовала две истории болезни с этой формой. «Надя, 5 лет, поступила с жалобами на судорожные припадки с потерей сознания. Родители здоровы, отец очень упрямый, настойчивый, педантичный. Мать спокойная, аккуратная. Тетка по линии отца страдает эпилепсией». Из дальнейшего видно, что у девочки имеется четкая эпилептоидная характерология. Следовательно, в семье мономерно-доминантно наследовался комплекс эпилепсия — эпилептоидность, выразившийся у сестры отца судорожными припадками, у отца эпилептоидным характерологическим развитием, у дочери эпилепсией.

«Саша, 14 лет. Отец ■ его родственники здоровы. Мать страдает эпилепсией». ...«У мальчика большие судорожные и частые малые припадки». Из дальнейшего видны четкая эпилептоидная характерология, наличие характерного для эпилептической болезни темперамента и монолитного, вязкого аффекта.

Иной характер имеет травматическая эпилепсия (данные того же автора): Валерий, 6½ лет. Щипцы и родовая травма, «двигательная расторможенность, повышенная отвлекаемость, резкое снижение памяти»..., «симптомы, типичные для эпилептической болезни, здесь затушевываются грубыми психопатологическими проявлениями, характерными для органического заболевания головного мозга».

Однако здесь невозможно рассмотрение всего разнообразия судорожных явлений и их связей с наследственным предрасположением. Мы вынуждены отослать читателей к упомянутому классическому труду Г. Е. Сухаревой. Мы считаем необходимым обратить внимание лишь на одно обстоятельство. Хорошо известно, что ненаследственные поражения (инфекции, токсикозы, травмы) нередко оказывают свое разветвленное многообразное действие через тот же «осуществляющий» аппарат, что и соответствующие наследственные поражения. Отсюда и возникает тот параллелизм, который наблюдается между фенкопиями и генокопиями, параллелизм, который, с одной стороны, не только основательно путает статистику наследственных болезней, но, что важнее, затрудняет дифференциальную диагностику. Это особенно верно ■ отношении эпилепсии, диагноз которой приходится основывать нередко не только на точном и комплексном изучении происхождения и характера процесса, но и на ре-



зультатах изучения всей семьи больного, его родословной ■ путем оценки валидности различных показаний.

М. Б. Даниэлов, А. В. Утин (1973), изучая роль инбридинга в генезе эпилепсии в Самарканде и окрестных кишлаках, при обследовании 5000 родственников 134 больных подтвердили данные о мономерно-доминантном наследовании эпилепсии — эпилептоидности в небольшой части семей эпилептиков, причем в этих семьях сам пробанд обычно тоже имеет эпилептоидную характерологию. М. Б. Даниэлов показал, что инбридинг и эндогамность (внутрикишлячные браки) не более часты среди родителей больных, чем среди родителей контрольной группы здоровых лиц, т. е. что гены или полигены предрасположения к эпилепсии не рецессивны; однако при инбридном происхождении пробанда эпилепсия протекает тяжелее, чем при экзогенном происхождении.

Для наглядности и принципиального понимания проблем мономерно-доминантной передачи комплекса эпилепсии — эпилептоидности чрезвычайно важны и информативны данные о семье Ф. М. Достоевского, собранные под совсем другим углом зрения М. В. Волоцким (1933). Уже на одной этой семье устанавливается существенная характеристика связи эпилепсии и эпилептоидности. Этот комплекс наследуется мономерно-аутосомно-доминантно с варьирующей экспрессивностью и пенетрантностью, реализуясь то в форме чистой эпилептоидности без припадков (М. А. Достоевский, А. М. Достоевский, А. А. Достоевский), то в форме и припадков, и эпилептоидности (Ф. М. Достоевский), судорожных припадков неизвестной характерологии из-за ранней гибели пораженных (А. Ф. Достоевский — сын писателя, И. А. Достоевский — внучатый племянник). Таким образом, уже на этом примере становится ясным, что вовсе не припадки как таковые социогенно, травматогенно или неврогенно обуславливают специфическую характерологию: эта характерология обнаруживается у всех представителей рода, не страдающих судорожными припадками. Что до мономерно-доминантного наследования комплекса, то он демонстрируется вертикальной передачей на протяжении 4 поколений, немислимой при рецессивном или полигенном наследовании. Отметание травматогенной, социогенной и психогенной теории эпилептоидного развития ставит психиатрию перед задачей отыскивания того особого центрального участка, наследственное поражение которо-

го вызыва  
товность,  
тоидное ра  
характеро  
при завед  
лепсиях. Г  
лептоидно  
общего, ещ  
который, м  
ления лока  
ков-травмат  
Широко  
эпилептоидн  
ституцией, п  
ствующие ц  
ной частоте  
эпилептиков  
населением.  
Следует  
ния о коррел  
были получен  
ределялся ви  
могла привод  
По-видим  
ской конститу  
подлежит кр  
Резюмиру  
дифференциру  
предрасполож  
1. Очень ра  
верхних дыхат  
ком для сибсов  
2. Фебрильн  
ных судорог у  
детские судоро  
роятно, мономер  
3. Детские с  
в юношеском во  
предрасполож  
4. Наследств  
взрослых, насле  
по высокой частот  
пени родства), с  
отношений са



го вызывает столь разные эффекты, как судорожная готовность, с одной стороны, и независимо от этого epileptoidное развитие личности — с другой. Эпилептоидная характерология, впрочем, не так уж редко развивается при заведомо экзогенных, например травматических, эпилепсиях. По-видимому, и генная, и травматическая эпилептоидность развиваются через посредство какого-то общего, еще не установленного центрального механизма, который, может быть, удастся раскрыть путем установления локализации процессов, протекающих у эпилептиков-травматиков.

Широко бытует представление о связи эпилепсии и эпилептоидности с атлетической и диспластической конституцией, причем в литературе представлены соответствующие цифры, свидетельствующие о резко повышенной частоте атлетов и диспластиков именно среди эпилептиков — эпилептоидов по сравнению с обычным населением.

Следует иметь в виду, что особо контрастные сведения о корреляциях между конституцией и эпилепсией были получены в тот период, когда тип конституции определялся визуально, «на глазок» и любая предвзятость могла приводить к далеко идущим искажениям.

По-видимому, вопрос о связи атлетико-диспластической конституции с повышенной склонностью к эпилепсии подлежит критической проверке и уточнению.

Резюмируя, можно утверждать, что уже теперь четко дифференцируется целая серия групп наследственных предрасположений:

1. Очень ранние фебрильные судороги при инфекции верхних дыхательных путей с чрезвычайно высоким риском для сибсов.

2. Фебрильные судороги с высоким риском фебрильных судорог у сибсов и малой вероятностью перехода детских судорог (преимущественно при рецидивах), вероятно, мономерно наследующиеся.

3. Детские судороги, которые обычно прекращаются в юношеском возрасте, имеют полимерно наследующееся предрасположение.

4. Наследственное предрасположение к эпилепсии взрослых, наследующееся аутосомно-доминантно (судя по высокой частоте аномалий ЭЭГ у родственников I степени родства), с низкой (около 8%) пенетрантностью в отношении самого заболевания.



5. Относительно редкая, мономерно-доминантная, высокопенетрантная, варьирующеэкспрессивная эпилепсия — эпилептоидность, проявляющаяся у одних членов семьи только эпилепсией, у других сочетанием эпилепсии и эпилептоидности, а у многих только эпилептоидностью.

6. Вероятно, существует также повышенная судорожная готовность, выражающаяся в том, что среди родственников эпилептиков с травматической этиологией болезни наблюдается повышенная против популяции частота эпилепсий.

7. Полигенно наследуется предрасположение к эпилепсии.

Следует иметь в виду, что тяжелая наследственная эпилепсия еще до недавнего прошлого была очень опасна для больного и соответствующие мутации быстро вымывались отбором. Это создавало барьеры, препятствующие распространению тяжелых форм наследственной эпилепсии. Эти формы следует считать наследственно гетерогенными, полилокусными и полигенными. Совершенно ясно, что электроэнцефалографическая, клиническая и генетическая дифференциация эпилепсии только начинается.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Психические заболевания широко распространены в разных странах. Частота разных форм олигофрении и раннего слабоумия достигает не менее чем 0,5%, шизофрении и аффективных психозов — около 1%, эпилепсии — 0,5%. Преимущественно наследственное происхождение тяжелых заболеваний психики предусматривает постоянную убыль из популяций значительной части патологических генов в связи с низкой репродуктивностью больных. Несмотря на это, тенденции к сокращению их распространения не наблюдается. Чем же поддерживается постоянная относительно высокая частота психических болезней?

Мозг человека — чрезвычайно сложная в морфологическом и функциональном отношении система. По весу он составляет только 2—3% от общего веса тела, но потребляет до 50% всей энергии и 50% всего кислорода, необходимого человеку в состоянии покоя. Таким образом, функциональная активность мозга по сравнению с другими органами необычайно высока. В ЦНС, как ни в

какой др  
но актив  
вуют дан  
щем 3—6  
человече  
в каждой  
формиро  
привести  
Относ  
локусов  
мутаций  
от мутац  
но, но и  
только б  
торых им  
патологи  
высокого  
хических  
черпаемо  
нии, напр  
преимуще  
за счет п  
мутаций.  
постоянн  
ях и даж  
нов, обус  
Некото  
венной па  
нетрантно  
дование  
наследова  
типа насл  
мах олиго  
кой пенет  
нию и МД  
пенсацию  
мутации.  
объяснить  
ских генот  
чия в про  
В психи  
доксально  
ненной в к  
парадокса



какой другой системе человеческого организма, постоянно активно огромное число генов. Об этом свидетельствуют данные об уровне транскрипции ДНК, составляющем 3—6% для большинства тканей и 20% для тканей человеческого мозга. Соответственно, любая из мутаций в каждом из многочисленных генов, контролирующих формирование, созревание и функции ЦНС, способна привести к нарушению деятельности мозга.

Относительно низкая частота мутирования отдельных локусов (с. 220—221) исключает возможность убыли мутаций при зависимости наследственного заболевания от мутации в одном единственном гене не только за одно, но и за сотню поколений. Исключение представляют только балансированно-полиморфные системы, при которых имеется большое число гомо- и дигетерозиготных патологических генотипов. Следовательно, поддержание высокого уровня распространения наследственных психических заболеваний возможно только за счет их неисчерпаемой генетической гетерогенности. Для шизофрении, например, пополнение убыли патологических генов, преимущественно мономерно-доминантных, происходит за счет постоянного возникновения новых неаллельных мутаций. Для олигофрении, кроме того, имеет значение постоянный дрейф в этнически ограниченных популяциях и даже в отдельных семьях редких рецессивных генов, обуславливающих тяжелые формы слабоумия.

Некоторое значение для распространения наследственной патологии психической сферы имеет неполная пенетрантность патологических генотипов. Отсюда наследование «ходом коня» при шизофрении, нерегулярное наследование при МДП, невозможность установления типа наследования при многих явно наследственных формах олигофрении. В качестве одного из механизмов низкой пенетрантности генов, обуславливающих шизофрению и МДП, можно предположить межполушарную компенсацию при одностороннем выявлении действия мутации. Это в приложении к шизофрении позволяет объяснить невыявляемость большей части патологических генотипов, а также внутри- и межсемейные различия в проявлениях болезни.

В психиатрической генетике почти не освещена парадоксальность учащения шизофрении, столь распространенной в изолятах и кровно-родственных браках. Такой парадоксальный для заболевания с мономерным ауто-



сомнодоминантным наследованием факт можно объяснить с позиции локальности действия гена при межполушарной компенсации поражения. Таким образом, поражение ■ одном из полушарий у двойных гетерозигот будет компенсироваться симметричным непораженным участком другого полушария. В случае же гомозиготности резко возрастает возможность поражения симметричных участков мозга.

Принцип локальности действия генов правомерен не только для шизофрении. Его можно подтвердить на примере синдромов Кокейна (слабоумие, сочетающееся с гипофизарной карликовостью и кахексией) и гипофизарного гигантизма (врожденного). При обоих заболеваниях первично страдает гипофизарно-гипоталамическая система, но поражаются клетки, несущие различные функции.

Широкая внутри- и межсемейная вариабельность клинических проявлений психических болезней зависит не только от специфических особенностей разных мутаций, но и от механизмов пенетрантности ■ экспрессивности патологических генотипов. Они, по-видимому, не одинаковы для разных генов и разных организмов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Волоцкой М. В. Хроника рода Достоевского, 1506—1933. М., ОГИЗ, 1933.
- Даниэлов М. Б., Утин А. В. Распространение олигофрении среди сиби-сов больных эпилепсией в условиях инбредных браков.— «Генетика», 1973, 9, № 4, с. 165—166.
- Клинико-генетическое и энцефалографическое изучение эпилепсии у близнецов.— «Журн. невропатол. ■ психиатр.», 1970, т. 70, № 3, с. 329—338.
- Крушинский Л. В., Коржов В. А., Молодкина Л. Н. Влияние электрошока на патологические состояния, вызываемые звуковым раздражителем у крыс.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1958, т. 8, № 1, с. 35—101.
- Крушинский Л. В. Исследование физиологических механизмов припадков рефлекторной эпилепсии.— В кн.: Проблемы эпилепсии. М., Изд-во МГУ, 1959, с. 245—259.
- Орлова В. А. Фебрильные припадки у детей ■ их прогностическое значение.— В кн.: Актуальные вопросы психиатрии в трудах молодых ученых. М., 1972, с. 29—31.
- Портнов В. В., Кантор М. Г. О генетике эпилептоидных черт характера и их связи с эпилепсией.— В кн.: Генетика психических болезней. М., 1970, с. 125—134.
- Портнов В. А., Кантор М. Г. Наследственная отягощенность при эпилепсии, появившаяся в детском возрасте.— «Генетика», 1972, т. 8, № 1, с. 142—147.



- Свердлов Л. С. К генетике форм эпилепсии.— В кн.: Клинико-генетические исследования ■ детской психоневрологии. Л., 1969, с. 171—182.
- Сухарева Г. Е. Лекции по психиатрии детского возраста. М., «Медицина», 1974.
- Фолкнер М. О патологическом субстрате височной эпилепсии.— «Журн. невропатол. ■ психиатр.», 1972, № 10, с. 1506—1512.
- Харитонов Р. А. Роль идентичной наследственности ■ патогенезе фокальной, корковой ■ генерализованной эпилепсии у детей.— В кн.: Клинико-генетическое исследование ■ детской психоневрологии. Л., 1969, с. 204—220.
- A genetic study of febrile convulsions.— «Neurology», 1970, v. 20, N 5, p. 909—917. Aut.: E. Frantzen, M. Lennox-Buchthal, A. Nygaard e. a.
- Alström C. H. A study of epilepsy in its clinical, social and genetic aspects.— «Acta psychiat. scand.», 1950, Suppl. 63, 1—284.
- Beaumanoir A., Suza D. de. Constatation demographiques à propos de l'épilepsie d'apparition tardive.— «Sem. Hôp.», 1970, N 46/48, p. 3145—3149.
- Van den Berg B. J. Studies on convulsive disorders in young children. IV. Incidence of convulsions among siblings.— «Development Med. Child Neurol.», 1974, v. 16, N 4, p. 457—464.
- Boxing brains.— «Lancet», 1973, v. 2, N 7837, p. 1064—1065.
- Braconi L. La ricerca gemellologica nell'epilepsia.— «Acta genet. gemelloog.», 1962, 9, N 4, p. 443—456.
- Bray P., Wiser W. C. Evidence for ■ genetic etiology of temporal-central abnormalities of focal epilepsy.— «New Engl. J. Med.», 1964, v. 271, N 18, p. 926—933.
- Bridge E. M. Epilepsy and convulsive disorders in children. Springfield, Thomas, 1949, 1—670.
- Comparative and cellular pathophysiology of epilepsy. Proceedings of ■ symposium, 1965. Excerpta Medica, 1966, 1—184.
- Conrad K. Erbanlage und Epilepsie. I, II, III, IV, V.— «Z. ges. Neurol. u. Psychiat.», 1935, Bd 135, N 2, S. 271—326; 1936, Bd 155, N 2, S. 254—294, N 4, S. 509—548; 1937, Bd 159, N 4/5, S. 521—581; 1938, Bd 162, N 4, S. 505—550.
- Current problems in neuropsychiatry. Schizophrenia, epilepsy, the temporal lobe. Ashford, Headley, 1969.
- Doose H. On the genetics of EEG anomalies in childhood. Abnormal theta rhythms.— «Neuropädiatrie», 1972, v. 3, N 3/4, p. 386—401.
- Doose H., Gerken H. On the genetics of EEG abnormal in childhood. IV. Photoconvulsive reaction.— «Neuropädiatrie», 1973, v. 4, N 2, p. 163—171.
- Die mioklonischen Varianten der familiären amaurotischen Idiotie.— «Humangenetik», 1968, N 2, S. 119—164. Aut.: K. Diebold, H. Hafner, F. Vogel, E. Schalf.
- Diebold K. Vier Erbtypen oder Krankheitsformen der progressiven Myoklonusepilepsien.— «Arch. Psychiat. Nervenkrankh.», 1972, Bd 21, N 5, S. 362—375.



- Falconer M. A., Serafetinides E. A., Corsellis J. A. M. Etiology and pathogenesis of temporal lobe epilepsy.—«Arch. Neurol.», 1964, 10, N 3, 233—248.
- Falconer M. A. Temporal-lobe resection for Epilepsy and behavioral abnormalities.—«New Engl. J. Med.», 1973, N 9, p. 451—455.
- Freeman J., Lietman P. A. A basic approach to the understanding of seizures and the mechanism of action and metabolism of anticonvulsants.—«Advances in Pediatrics», 1973, v. 20, p. 291—321.
- Frings H., Frings M. The production of stocks of albinomice with predictable susceptibilities to audiogenic seizures.—«Behaviour», 1953, v. 5, p. 305—307.
- Gastaut H. On genetic transmission of epilepsies.—«Epilepsia», 1969, v. 10, N 1, p. 5—10.
- Genetik der Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe auf Grund anamnestischer Erhebungen und elektroenzephalographischer Familienuntersuchungen.—«Schweiz. Arch. Neurochir., Neurol., Psychiat.», 1972, Bd 110, N 2, S. 189—203. Aut.: R. Degen, H. Arnold, B. Bruhn e. a.
- Gerken H., Dooze H. A study of patients with focal sharp waves.—«Epilepsia», 1974, v. 15, N 4, p. 638.
- Neurochemical effects of gene mutations associated with audiogenic seizures.—«Progress in Neuro-Genetics», 1969, N 4, p. 50—58. Aut.: B. E. Ginsburg, J. S. Cowen, S. J. Maxson, P. Y. Sze.
- Harvald B. Heredity in epilepsy. Copenhagen. Munksgaard, 1954.
- Harvald B., Hauge M. Hereditary factors elucidated by twin studies.—In: Genetics and the epidemiology of chronic disease. Washington. U. S. Dpt. Hlth, 1965, p. 61—76.
- Hoff H. Fragestellungen zum Epilepsieproblem.—«Klin. Wschr.», 1950, Bd 62, N 93, S. 113—117.
- Horstmann W., Schinnerling W. Zur Prognose der sogenannten Fieberkrämpfe.—«Mschr. Kinderheilk.», 1963, Bd 111, N 1, S. 52—57.
- Inouye E. Similarity and dissimilarity of schizophrenia in twins. Proc. 3-rd World Congr. Psychiatry, 1961, v. 1, p. 524—530.
- Kamide H. The twin research in the field of psychiatry.—«Jap. J. Human. Genetics», 1957, v. 2, N 1, p. 1—15.
- Kurokawa T. M., Narase H., Kato M. Metabolic studies on Ep mouse, a special strain with convulsive predisposition.—«Progr. Brain Res.», 1966, v. 21, p. 112—199.
- Lennox W. G. Epilepsy and related disorders. Boston, 1960, v. 1, p. 1—574, v. 2, p. 575—1168.
- Leonhard K. Akzentuierte Persönlichkeiten bei Dostojewski.—«Psychiat. Fennica», 1974, N 1, S. 93—100.
- Livingston S., Bridge E. M., Kajdi L. Febrile convulsions: a clinical study with special reference to heredity and prognosis.—«J. Pediat.», 1947, v. 31, N 11, p. 509—512.
- Lindsey J. M. M. Genetics and epilepsy: a model from critical path analysis.—«Epilepsia», 1971, v. 12, N 1, p. 47—54.
- Livingston S. The diagnosis and treatment of convulsive disorders in children. Springfield, Thomas, 1954, p. 1—314.
- McLardy T. Ammonshorn pathology and epileptic discontrol.—«Nature», 1969, v. 221, N 5138, p. 877—878.
- Marschall A. G., Hutchinson E. O., Honisett J. Heredity in common disease.—«Brit. Med. J.», 1962, N 5270, p. 1—5.
- Metrakos J. D., Matrakos K. Genetics of convulsive disorders. I. Introduction, problems, methods and base lines. II. Genetic and encephalographic

phalograph  
1960, v. 1  
Meyer A. Tem  
London, 1  
Millichap J. G  
More about ie  
592.  
Neurochemica  
seizures.—  
Aut.: B. I  
Norman R. M  
and the l  
Ounsted C., L  
epilepsy.  
Pfeffer J. Mo  
1963, S.  
Peterman M.  
v. 143, N  
Pohlisch K.  
traumatis  
Bd 185, M  
Rosanoff A. J  
special re  
hiat.», 19  
Schlottz-Chri  
study.—  
Slater E., Co  
Press», I  
Taylor D. C.  
account  
N 6, p. 7  
Tsuboi T., Ch  
epilepsy  
A clinica  
«Humang  
Unterharnsch  
gie und  
«Fortschr  
Veith G. Ana  
gehirnen.  
Vogel F. The  
(EEG).—  
Wallace S. J.  
Childh.»



- phalographic studies in centrencephalic epilepsy.—«Neurology», 1960, v. 10, N 3, p. 228—240; 1961, v. 11, N 6, p. 474—483.
- Meyer A.* Temporal lobe epilepsy.—In: Greenfield J. C. Neuropathology. London, 1958, p. 558—562.
- Millichap J. G.* Febrile convulsions. London. MacMillan, 1968.
- More* about febrile convulsions.—«Brit. Med. J.», 1975, N 5978, p. 591—592.
- Neurochemical* effects of gene mutations associated with audiogenic seizures.—«Progress in Neuro-Genetics», 1969, N 4, p. 50—58. Aut.: B. E., J. S. Cowen, S. J. Maxson, P. Y. Sze.
- Norman R. M.* The neuropathology of status epilepticus.—«Med. Sci. and the law.», 1964, N 4, p. 46—51.
- Ounsted C., Lindsay J., Norman R.* Biological factors in temporal lobe epilepsy. London. N. Heineman, 1966.
- Pfeffer J.* Morphologische Aspekte der Epilepsien. Berlin, Springer, 1963, S. 1—135.
- Peterman M. G.* Febrile convulsions in children.—«J.A.M.A.», 1950, v. 143, N 8, p. 728—730.
- Pohlisch K.* Differenzialdiagnose der genuinen und sogenannten traumatischen Epilepsie.—«Arch. Psychiat., Nervenkrankh.», 1950, Bd 185, N 3, S. 466—471.
- Rosanoff A. J., Handy L. M., Rosanoff J. A.* Etiology of epilepsy with special reference to its occurrence in twins.—«Arch. Neurol. Psychiat.», 1934, v. 31, N 6, p. 1165—1199.
- Schiottz-Christensen E.* Genetic factors in febrile convulsions, ■ twin study.—«Acta neurol. scand.», 1972, 48, Suppl, N 51, p. 494—515.
- Slater E., Cowie V.* The genetics of mental disorders.—«Oxford. Univ. Press», 1971, v. VIII, p. 1—413.
- Taylor D. C.* Mental state and temporal lobe epilepsy. A correlative account of 100 patients treated surgically.—«Epilepsia», 1972, N 6, p. 727—765.
- Tsuboi T., Christian W.* On the genetics of the primary generalised epilepsy with sporadic myoclonies of impulsive «petit mal type». A clinical and electroencephalographic study of 399 probands.—«Humangenetik», 1973, v. 19, N 2, p. 155—182.
- Unterharnscheidt F., Sellier K.* Von Boxen-Mechanik, Pathomorphologie und Klinik der traumatischen Schaden des ZNS bei Boxern.—«Fortschr. Neurol. u. Psychiat.», 1971, Bd 39, N 3, S. 109—150.
- Veith G.* Anatomische Studie über die Ammonsklerose in Epileptikern-gehirnen.—«Dtsch. Z. Nervenheilk.», 1970, N 4, S. 293—314.
- Vogel F.* The genetic basis of the normal human electroencephalogram (EEG).—«Humangenetik», 1970, v. 10, N 2, p. 91—114.
- Wallace S. J.* Aetiological aspects of febrile convulsions.—«Arch. Dis. Childh.», 1972, v. 47, N 2, p. 171—178.



**Genetics of Oligophrenias, Psychoses, Epilepsias.** V. P. EFROIMSON, M. G. BLUMINA. M., «Meditsina». 1978, 344 pp., 22 ill.

The monograph is devoted to the problem of genetics of psychical diseases. They reflect modern condition of the problem of oligophrenia. Clinical, genetical, biochemical and cytogenetical aspects of separate differentiated forms of oligophrenia and some aspects of medico-genetical consultation of families having a mentally deficient member are described. The second part deals with the problems of schizophrenia genetics, manic-depressive psychosis and epilepsy. On the basis of the critical analysis of literature data the authors put forward new methods and approaches to the problem of psychosis genetics and spasmodic readiness.

The authors used in the book the latest achievements in home and foreign science, literature data and their own experience. Important are the problems of clinical and genetical polymorphism of hereditary psychic diseases.

The book is intended for psychiatrists, pediatricians, psychoneurologists, neuropathologists, geneticists, biochemists.



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
<b>Часть I. Наследственные формы олигофрений и их генетика. М. Г. БЛЮМИНА . . . . .</b>	<b>7</b>
Глава I. Общие данные об олигофрении . . . . .	7
Глава II. Генетика олигофрений . . . . .	37
Глава III. Наследственные эмбрио-фетопатии . . . . .	64
Глава IV. Микроцефалия и связанные с ней проблемы . . . . .	107
Глава V. Врожденные дефекты метаболизма. Энзимопатическое слабоумие . . . . .	117
Глава VI. Медико-генетическое консультирование слабоумия . . . . .	161
Литература . . . . .	176
<b>Часть II. Генетика психозов и эпилепсии. В. П. ЭФРОИМСОН . . . . .</b>	<b>185</b>
Глава VII. Генетика шизофрении . . . . .	185
Глава VIII. Генетика аффективных психозов . . . . .	283
Глава IX. Генетика эпилепсии . . . . .	296
Литература . . . . .	338



ИБ — 1160

Владимир Павлович Эфроимсон, Марина Генриховна Блюмина  
**ГЕНЕТИКА ОЛИГОФРЕНИЙ,  
ПСИХОЗОВ, ЭПИЛЕПСИИ**

Редактор О. Г. Никитина. Художественный редактор Т. М. Смага.  
Корректор Л. П. Тарарина. Техн. редактор Л. П. Прудникова.  
Переплет художника А. Э. Казаченко.

---

Сдано в набор 07.09.77 г. Подписано к печати 06.03.78. Т-01264. Формат бумаги  $84 \times 108^{1/32}$ . Бум. тип. № 2. Лит. гарн. Печать высокая. Усл. печ. л. 18,06. Уч.-изд. л. 19,55. Тираж 5000 экз. Заказ № 8679. Цена 2 р. 20 к.

---

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8.  
Типография изд. «Звезда», г. Пермь, ул. Дружбы, 34.



а Блюмина

гор Т. М. Смага.  
П. Прудникова.

78. Т-01264. Фор-  
Печать высокая.  
з. Заказ № 8679.

пер., 6/8.  
ужбы, 34.



2020

2020

2020



